BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

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

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Comirnaty 30 microgram/dosis dispersie voor injectie
COVID-19-mRNA-vaccin

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Dit is een injectieflacon met een grijze dop voor eenmalige of meervoudige dosering. Niet verdunnen vóór gebruik.

Eén injectieflacon voor eenmalige dosering bevat 1 dosis van 0,3 ml; zie rubriek 4.2 en 6.6.

Eén injectieflacon voor meervoudige dosering (2,25 ml) bevat 6 doses van 0,3 ml; zie rubriek 4.2 en 6.6.

Eén dosis (0,3 ml) bevat 30 microgram tozinameran, een COVID-19-mRNA-vaccin (nucleoside-gemodificeerd, ingebed in lipidenanodeeltjes).

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

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

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

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Comirnaty 30 microgram/dosis dispersie voor injectie is geïndiceerd voor actieve immunisatie bij personen van 12 jaar en ouder ter preventie van COVID-19 die wordt veroorzaakt door SARS-CoV-2.

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Personen van 12 jaar en ouder
Comirnaty wordt intramusculair toegediend als een enkele dosis van 0,3 ml voor personen van 12 jaar en ouder, ongeacht de voorafgaande COVID-19-vaccinatiestatus (zie rubriek 4.4 en 5.1).

Voor personen die eerder zijn gevaccineerd met een COVID-19-vaccin moet Comirnaty ten minste 3 maanden na de meest recente dosis van een COVID-19-vaccin worden toegediend.

Ernstig immuungecompromitteerde personen van 12 jaar en ouder
Bij personen die ernstig immuungecompromitteerd zijn, kunnen aanvullende doses worden toegediend in overeenstemming met de nationale aanbevelingen (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten
Er zijn pediatrische formuleringen beschikbaar voor zuigelingen van 6 maanden en ouder en kinderen jonger dan 12 jaar. Raadpleeg voor details de Samenvatting van de productkenmerken voor andere formuleringen.

De veiligheid en werkzaamheid van het vaccin bij zuigelingen jonger dan 6 maanden zijn nog niet vastgesteld.

Oudere patiënten
Bij oudere personen ≥ 65 jaar is een aanpassing van de dosis niet noodzakelijk.

Wijze van toediening

Comirnaty 30 microgram/dosis dispersie voor injectie moet intramusculair worden toegediend (zie rubriek 6.6). Niet verdunnen vóór gebruik.

De plaats is bij voorkeur de deltaspier van de bovenarm.

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

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

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

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

Injectieflacons voor eenmalige dosering
De injectieflacons van Comirnaty voor eenmalige dosering bevatten 1 vaccindosis van 0,3 ml.
- Een enkele dosis van 0,3 ml Comirnaty moet worden opgetrokken.
- De injectieflacon en het overblijvende volume moeten worden weggegooid.
- Overblijvend vaccin van meerdere injectieflacons mag niet worden samengevoegd.

Injectieflacons voor meervoudige dosering
De injectieflacons van Comirnaty voor meervoudige dosering bevatten 6 vaccindoses van 0,3 ml. Om 6 doses uit een enkele injectieflacon te kunnen optrekken, moeten spuiten en/of naalden met een kleine dode ruimte worden gebruikt. De dode ruimte van de combinatie van spuit en naald mag maximaal 35 microliter zijn. Als standaardspuiten en -naalden worden gebruikt, is er mogelijk niet voldoende volume om een zesde dosis uit een enkele injectieflacon op te trekken. Ongeacht het type spuit en naald:
- Elke dosis moet 0,3 ml vaccin bevatten.
- Als de hoeveelheid vaccin die in de injectieflacon overblijft geen volledige dosis van 0,3 ml kan opleveren, moeten de injectieflacon en het overblijvende volume worden weggegooid.
- Overblijvend vaccin van meerdere injectieflacons mag niet worden samengevoegd.

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

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

Algemene aanbevelingen

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

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

Myocarditis en pericarditis
Er is een verhoogd risico op myocarditis en pericarditis na vaccinatie met Comirnaty. Deze aandoeningen kunnen binnen enkele dagen na vaccinatie optreden en deden zich voornamelijk voor binnen 14 dagen. Ze werden vaker waargenomen na de tweede vaccinatie, en vaker bij jongens en jonge mannen (zie rubriek 4.8). De beschikbare gegevens wijzen erop dat de meeste gevallen herstellen. In sommige gevallen was ondersteuning op de intensive care nodig en er zijn fatale gevallen waargenomen.

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg moeten alert zijn op de tekenen en symptomen van myocarditis en pericarditis. Gevaccineerde personen (waaronder ouders of zorgverleners) moeten worden geïnstrueerd om onmiddellijk medische hulp in te roepen indien zij symptomen ontwikkelen die wijzen op myocarditis of pericarditis zoals (acute en aanhoudende) pijn op de borst, kortademigheid of hartkloppingen na vaccinatie.

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg moeten de richtlijnen en/of specialisten raadplegen om deze aandoening te diagnosticeren en te behandelen.

Angstgerelateerde reacties
Angstgerelateerde reacties, waaronder vasovagale reacties (syncope), hyperventilatie of stressgerelateerde reacties (bijvoorbeeld duizeligheid, hartkloppingen, versnelde hartslag, veranderingen in bloeddruk, paresthesie, hypo-esthesie en zweten), kunnen zich in verband met het vaccinatieproces zelf voordoen. Stressgerelateerde reacties zijn tijdelijk van aard en verdwijnen vanzelf. Personen moeten worden geadviseerd dat ze de vaccinatieverlener van de symptomen op de hoogte moeten stellen voor evaluatie. Het is belangrijk dat voorzorgen worden genomen om letsel als gevolg van flauwvallen te voorkomen.

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

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

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

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

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Comirnaty kan gelijktijdig met een seizoensgriepvaccin worden toegediend.

Verschillende injecteerbare vaccins moeten op verschillende injectieplaatsen worden gegeven.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Uit een grote hoeveelheid observationele gegevens over zwangere vrouwen die tijdens het tweede en derde trimester gevaccineerd zijn met Comirnaty blijkt geen toegenomen aantal negatieve zwangerschapsuitkomsten. Hoewel op dit moment gegevens over zwangerschapsuitkomsten na vaccinatie in het eerste trimester beperkt zijn, is er geen verhoogd risico op een miskraam waargenomen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten voor de zwangerschap, de ontwikkeling van het embryo/de foetus, de bevalling of postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3). Comirnaty kan tijdens de zwangerschap worden gebruikt.

Borstvoeding

Er worden geen effecten op met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen verwacht aangezien de systemische blootstelling van de borstvoeding gevende vrouw aan Comirnaty verwaarloosbaar is. Observationele gegevens over vrouwen die borstvoeding gaven na vaccinatie wezen niet op een risico op negatieve effecten bij met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen. Comirnaty kan tijdens borstvoeding worden gebruikt.

Vruchtbaarheid

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

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

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

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Deelnemers van 16 jaar en ouder – na 2 doses
In onderzoek 2 kregen in totaal 22.026 deelnemers van 16 jaar of ouder ten minste 1 dosis Comirnaty en kregen in totaal 22.021 deelnemers van 16 jaar of ouder een placebo (waaronder respectievelijk

138 en 145 adolescenten van 16 en 17 jaar oud in de vaccingroep en de placebogroep). In totaal kregen 20.519 deelnemers van 16 jaar of ouder 2 doses Comirnaty.

Op het moment van de analyse van onderzoek 2, met de afsluitende datum van 13 maart 2021 voor de gegevens van de placebogecontroleerde, geblindeerde follow-upperiode tot en met de datum van opheffen van de blindering voor de deelnemers, werden in totaal 25.651 (58,2%) deelnemers (13.031 Comirnaty en 12.620 placebo) van 16 jaar en ouder gedurende ≥ 4 maanden na de tweede dosis gevolgd. Deze analyse omvatte in totaal 15.111 (7.704 Comirnaty en 7.407 placebo) deelnemers van 16 tot en met 55 jaar oud en in totaal 10.540 (5.327 Comirnaty en 5.213 placebo) deelnemers van 56 jaar en ouder.

De meest frequent voorkomende bijwerkingen bij deelnemers van 16 jaar en ouder die 2 doses hadden gekregen, waren injectieplaatspijn (> 80%), vermoeidheid (> 60%), hoofdpijn (> 50%), myalgie (> 40%), koude rillingen (> 30%), artralgie (> 20%), pyrexie en zwelling van injectieplaats (> 10%); ze waren doorgaans licht of matig intens en verdwenen binnen een paar dagen na vaccinatie. Een iets lagere frequentie van reactogeniciteitsvoorvallen ging gepaard met een hogere leeftijd.

Het veiligheidsprofiel bij 545 deelnemers van 16 jaar en ouder die Comirnaty kregen en seropositief waren voor SARS-CoV-2 in de uitgangssituatie was vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel dat is waargenomen bij de algemene populatie.

Adolescenten van 12 tot 15 jaar – na 2 doses
In een analyse van langetermijn-veiligheidsfollow-up in onderzoek 2 waren 2.260 adolescenten (1.131 Comirnaty en 1.129 placebo) 12 tot 15 jaar oud. Van hen werden 1.559 adolescenten (786 Comirnaty en 773 placebo) gevolgd gedurende ≥ 4 maanden na de tweede dosis Comirnaty.

Het algemene veiligheidsprofiel van Comirnaty bij adolescenten van 12 tot 15 jaar was vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel dat is waargenomen bij deelnemers van 16 jaar en ouder. De meest frequent voorkomende bijwerkingen bij adolescenten van 12 tot 15 jaar die 2 doses hadden gekregen, waren injectieplaatspijn (> 90%), vermoeidheid en hoofdpijn (> 70%), myalgie en koude rillingen (> 40%), artralgie en pyrexie (> 20%).

Deelnemers van 12 jaar en ouder – na een boosterdosis
Een subgroep van deelnemers van fase 2/3-onderzoek 2 met daarin 306 volwassenen van 18 tot 55 jaar oud, die de oorspronkelijke kuur van 2 doses Comirnaty hadden voltooid, kregen ongeveer 6 maanden (bereik van 4,8 tot 8,0 maanden) na toediening van dosis 2 een boosterdosis van Comirnaty. Voor deelnemers die een boosterdosis kregen, bedroeg de mediane follow-upperiode in het algemeen 8,3 maanden (bereik: 1,1 tot 8,5 maanden) en voor 301 deelnemers bedroeg de follow-upperiode ≥ 6 maanden na de boosterdosis tot de afsluitende datum (22 november 2021).

Het algemene veiligheidsprofiel voor de boosterdosis was vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel waargenomen na 2 doses. De meest frequent voorkomende bijwerkingen bij deelnemers van 18 tot 55 jaar oud waren injectieplaatspijn (> 80%), vermoeidheid (> 60%), hoofdpijn (> 40%), myalgie (> 30%), koude rillingen en artralgie (> 20%).

In onderzoek 4, een placebogecontroleerd boosteronderzoek, kregen deelnemers van 16 jaar en ouder die uit onderzoek 2 werden gerekruteerd ten minste 6 maanden na de tweede dosis Comirnaty een boosterdosis van Comirnaty (5.081 deelnemers) of placebo (5.044 deelnemers). Voor deelnemers die een boosterdosis kregen, bedroeg de mediane follow-upperiode in het algemeen 2,8 maanden (bereik: 0,3 tot 7,5 maanden) na de boosterdosis in de geblindeerde, placebogecontroleerde follow-upperiode tot de afsluitende datum (8 februari 2022). Van deze deelnemers werden 1.281 deelnemers (895 Comirnaty en 386 placebo) gevolgd gedurende ≥ 4 maanden na de boosterdosis van Comirnaty. Er werden geen nieuwe bijwerkingen van Comirnaty vastgesteld.

Een subgroep van deelnemers van fase 2/3-onderzoek 2 met daarin 825 adolescenten van 12 tot 15 jaar oud, die de oorspronkelijke kuur van 2 doses Comirnaty hadden voltooid, kregen ongeveer 11,2 maanden (bereik van 6,3 tot 20,1 maanden) na toediening van dosis 2 een boosterdosis van

Comirnaty. Voor deelnemers die een boosterdosis kregen, bedroeg de mediane follow-upperiode in het algemeen 9,5 maanden (bereik: 1,5 tot 10,7 maanden) op basis van de gegevens tot en met de afsluitende datum (3 november 2022). Er werden geen nieuwe bijwerkingen van Comirnaty vastgesteld.

Deelnemers van 12 jaar en ouder – na daaropvolgende boosterdoses
De veiligheid van een boosterdosis van Comirnaty bij deelnemers van 12 jaar en ouder is afgeleid van veiligheidsgegevens van onderzoeken met een boosterdosis van Comirnaty bij deelnemers van 18 jaar en ouder.

Een subgroep van 325 volwassenen van 18 tot ≤ 55 jaar die 3 doses van Comirnaty hadden voltooid, kreeg 90 tot 180 dagen na toediening van dosis 3 een boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty. Deelnemers die een boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty kregen, werden gedurende een mediane periode van 1,4 maanden gevolgd tot en met de afsluitende datum van 11 maart 2022 voor de gegevens. De meest frequent voorkomende bijwerkingen bij deze deelnemers waren injectieplaatspijn (> 70%), vermoeidheid (> 60%), hoofdpijn (> 40%), myalgie en koude rillingen (> 20%), en artralgie (> 10%).

In een subgroep van onderzoek 4 (fase 3) kregen 305 volwassenen > 55 jaar die 3 doses van Comirnaty hadden voltooid, 5 tot 12 maanden na toediening van dosis 3 een boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty. Deelnemers die een boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty kregen, werden gedurende een mediane periode van ten minste 1,7 maanden gevolgd tot en met de afsluitende datum van 16 mei 2022 voor de gegevens. Het algemene veiligheidsprofiel voor de boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty was vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel waargenomen na de boosterdosis (derde dosis) van Comirnaty. De meest frequent voorkomende bijwerkingen bij deelnemers > 55 jaar waren injectieplaatspijn (> 60%), vermoeidheid (> 40%), hoofdpijn (> 20%), myalgie en koude rillingen (> 10%).

Boosterdosis na primaire vaccinatie met een ander goedgekeurd COVID-19-vaccin
In 5 onafhankelijke onderzoeken naar het gebruik van een boosterdosis van Comirnaty bij personen die de primaire vaccinatie hadden voltooid met een ander goedgekeurd COVID-19-vaccin (heterologe boosterdosis), werden geen nieuwe veiligheidsproblemen vastgesteld (zie rubriek 5.1).

Lijst in tabelvorm van bijwerkingen afkomstig van klinische onderzoeken en van ervaring na verlening van de handelsvergunning bij personen van 12 jaar en ouder

Bijwerkingen die zijn waargenomen tijdens klinische onderzoeken worden hieronder vermeld overeenkomstig de volgende frequentiecategorieën: zeer vaak (≥1/10), vaak (≥1/100, <1/10), soms (≥1/1.000, <1/100), zelden (≥1/10.000, <1/1.000), zeer zelden (<1/10.000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1. Bijwerkingen van Comirnaty in klinische onderzoeken en bij ervaring na verlening van de handelsvergunning bij personen van 12 jaar en ouder

Systeem/orgaanklasse	**Frequentie**	**Bijwerkingen**
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Vaak	Lymfadenopathie[a]
Immuunsysteemaandoeningen	Soms	Overgevoeligheidsreacties (bijv. rash, pruritus, urticaria[b], angio-oedeem[b])
	Niet bekend	Anafylaxie
Voedings- en stofwisselings-stoornissen	Soms	Verminderde eetlust
Psychische stoornissen	Soms	Insomnia
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Hoofdpijn
	Soms	Duizeligheid[d]; lethargie
	Zelden	Acute perifere gelaatsparalyse[c]
	Niet bekend	Paresthesie[d]; hypo-esthesie[d]
Hartaandoeningen	Zeer zelden	Myocarditis[d]; pericarditis[d]
Maagdarmstelselaandoeningen	Zeer vaak	Diarree[d]

	Vaak	Nausea; braken[d]
Huid- en onderhuidaandoeningen	Soms	Hyperhidrose; nachtzweten
	Niet bekend	Erythema multiforme[d]
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Zeer vaak	Artralgie; myalgie
	Soms	Pijn in extremiteit[e]
Voortplantings-stelsel- en borstaandoeningen	Niet bekend	Hevige menstruele bloedingen[h]
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Injectieplaatspijn; vermoeidheid; koude rillingen; pyrexie[f]; zwelling van injectieplaats
	Vaak	Injectieplaatsroodheid
	Soms	Asthenie; malaise; injectieplaats-pruritus
	Niet bekend	Uitgebreide zwelling van de gevaccineerde ledemaat[d]; zwelling van het gezicht[g]

a. Bij deelnemers van 5 jaar en ouder werd een hogere frequentie van lymfadenopathie gemeld na een boosterdosis (≤ 2,8%) dan na een primaire dosis (≤ 0,9%) van het vaccin.
b. De frequentiecategorie voor urticaria en angio-oedeem is ‘zelden’.
c. Gedurende de follow-upperiode voor de veiligheid van het klinische onderzoek tot 14 november 2020 is acute perifere gelaatsparalyse (of verlamming) gemeld door vier deelnemers in de groep met het COVID-19-mRNA-vaccin. De gelaatsparalyse startte op dag 37 na dosis 1 (die deelnemer kreeg dosis 2 niet) en op dag 3, 9 en 48 na dosis 2. Er zijn geen gevallen van acute perifere gelaatsparalyse (of verlamming) gemeld in de placebogroep.
d. Bijwerkingen vastgesteld na verlening van de handelsvergunning.
e. Verwijst naar de gevaccineerde arm.
f. Een hogere frequentie van pyrexie is waargenomen na de tweede dosis in vergelijking met de eerste dosis.
g. In de postmarketingfase is melding gemaakt van zwelling van het gezicht bij personen die het vaccin toegediend kregen die eerder huidvullers (‘fillers’) hebben gebruikt.
h. De meeste gevallen bleken niet ernstig en tijdelijk van aard te zijn.

Veiligheid bij gelijktijdige toediening van vaccins

In onderzoek 8, een fase III-onderzoek, werden deelnemers van 18 tot en met 64 jaar oud die Comirnaty gelijktijdig toegediend kregen met een vierwaardig geïnactiveerd seizoensgriepvaccin (*seasonal inactivated influenza vaccine*, SIIV), 1 maand later gevolgd door placebo, vergeleken met deelnemers die een geïnactiveerd griepvaccin met placebo kregen, 1 maand later gevolgd door alleen Comirnaty (n=553 tot 564 deelnemers in elke groep). Voorvallen van reactogeniciteit werden vaker gemeld door deelnemers die Comirnaty gelijktijdig met vierwaardig SIIV toegediend kregen dan door deelnemers die alleen Comirnaty kregen, maar over het geheel genomen waren de voorvallen van reactogeniciteit voornamelijk licht tot matig van ernst. De vaakst gemelde bijwerkingen in de groep met gelijktijdige toediening en na alleen Comirnaty waren injectieplaatspijn (respectievelijk 86,2% en 84,4%), vermoeidheid (respectievelijk 64,0% en 50,8%) en hoofdpijn (respectievelijk 47,2% en 37,8%).

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Myocarditis en pericarditis
Het verhoogde risico op myocarditis na vaccinatie met Comirnaty is het grootst bij jongens en jonge mannen (zie rubriek 4.4).

In twee grote Europese farmaco-epidemiologische studies werd het extra risico bij jongens en jonge mannen na de tweede dosis Comirnaty geraamd. Uit één studie bleek dat er bij mannen van 12-29 jaar in een periode van 7 dagen na de tweede dosis ongeveer 0,265 (95%-BI 0,255 - 0,275) meer gevallen van myocarditis per 10.000 personen optraden dan bij niet-blootgestelde personen. In een andere studie traden er bij mannen van 16-24 jaar in een periode van 28 dagen na de tweede dosis 0,56 (95%-BI 0,37 - 0,74) meer gevallen van myocarditis per 10.000 personen op dan bij niet-blootgestelde personen.

Beperkte gegevens duiden erop dat het risico op myocarditis en pericarditis na vaccinatie met Comirnaty bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar lager is dan bij de leeftijd van 12 tot en met 17 jaar.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

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

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: vaccins, virale vaccins, ATC-code: J07BN01

Werkingsmechanisme

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

Werkzaamheid

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

Werkzaamheid bij deelnemers van 16 jaar en ouder – na 2 doses
In het fase 2/3-deel van onderzoek 2 werden, op basis van gegevens die zijn verzameld tot en met 14 november 2020, ongeveer 44.000 deelnemers in gelijke mate gerandomiseerd; ze moesten 2 doses van het COVID-19-mRNA-vaccin of een placebo krijgen. De werkzaamheidsanalyses omvatten deelnemers die hun tweede vaccinatie binnen 19 tot 42 dagen na hun eerste vaccinatie kregen. De

meerderheid (93,1%) van de gevaccineerden kreeg de tweede dosis 19 dagen tot 23 dagen na dosis 1. Volgens de planning worden de deelnemers gedurende maximaal 24 maanden na dosis 2 gevolgd, voor beoordelingen van de veiligheid en werkzaamheid tegen COVID-19. In het klinische onderzoek moesten de deelnemers een minimale tussenperiode van 14 dagen vóór en na toediening van een influenzavaccin in acht nemen om ofwel placebo of het COVID-19-mRNA-vaccin te krijgen. In het klinische onderzoek moesten de deelnemers een minimale tussenperiode van 60 dagen vóór en na ontvangst van bloed-/plasmaproducten of immunoglobulinen in acht nemen gedurende het gehele onderzoek en tot voltooiing ervan om ofwel placebo of het COVID-19-mRNA-vaccin te krijgen.

De populatie voor de analyse van het primaire werkzaamheidseindpunt bestond uit 36.621 deelnemers van 12 jaar en ouder (18.242 in de groep met het COVID-19-mRNA-vaccin en 18.379 in de placebogroep) voor wie er geen bewijzen waren voor een eerdere infectie met SARS-CoV-2 tot en met 7 dagen na de tweede dosis. Verder waren 134 deelnemers 16 tot en met 17 jaar oud (66 in de groep met het COVID-19-mRNA-vaccin en 68 in de placebogroep) en waren 1.616 deelnemers 75 jaar en ouder (804 in de groep met het COVID-19-mRNA-vaccin en 812 in de placebogroep).

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

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

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

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

Eerste optreden van COVID-19 vanaf 7 dagen na dosis 2 bij deelnemers zonder bewijs van eerdere SARS-CoV-2-infectie*			
Subgroep	**COVID-19-mRNA-vaccin N[a] = 18.198 Gevallen n1[b] Bewakingsperiode[c] (n2[d])**	**Placebo N[a] = 18.325 Gevallen n1[b] Bewakingsperiode[c] (n2[d])**	**Werkzaamheid van vaccin % (95%-BI)[e]**
Alle deelnemers	8 2,214 (17.411)	162 2,222 (17.511)	95,0 (90,0; 97,9)
16 tot en met 64 jaar	7 1,706 (13.549)	143 1,710 (13.618)	95,1 (89,6; 98,1)
65 jaar en ouder	1 0,508 (3.848)	19 0,511 (3.880)	94,7 (66,7; 99,9)
65 tot en met 74 jaar	1 0,406 (3.074)	14 0,406 (3.095)	92,9 (53,1; 99,8)
75 jaar en ouder	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1; 100,0)

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

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

a. N = aantal deelnemers in de gespecificeerde groep.

b. n1 = aantal deelnemers die voldoen aan de definitie voor het eindpunt.
c. Totale bewakingsperiode in 1.000 persoonsjaren voor het gegeven eindpunt voor alle deelnemers binnen elke groep die risico lopen op het eindpunt. De periode voor het verzamelen van gevallen van COVID-19 loopt vanaf 7 dagen na dosis 2 tot het einde van de bewakingsperiode.
d. n2 = aantal deelnemers die risico lopen op het eindpunt.
e. Het tweezijdige betrouwbaarheidsinterval (BI) voor de werkzaamheid van het vaccin is afgeleid op basis van de voor de bewakingsperiode aangepaste Clopper-Pearson-methode. BI niet aangepast voor multipliciteit.

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

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

Bijgewerkte analyses van de werkzaamheid zijn uitgevoerd met aanvullende, bevestigde gevallen van COVID-19 die zijn verzameld tijdens de geblindeerde, placebogecontroleerde follow-up; ze geven bij de populatie voor de werkzaamheid een periode tot 6 maanden na dosis 2 weer.

De bijgewerkte informatie over de werkzaamheid van het vaccin wordt gegeven in tabel 3.

Tabel 3. Werkzaamheid van het vaccin – eerste optreden van COVID-19 vanaf 7 dagen na dosis 2, volgens leeftijdssubgroep – deelnemers zonder bewijs van eerdere SARS-CoV-2-infectie* vóór 7 dagen na dosis 2 – evalueerbare populatie voor werkzaamheid (7 dagen) tijdens de placebogecontroleerde follow-upperiode

Subgroep	COVID-19-mRNA-vaccin N[a] = 20.998 Gevallen n1[b] Bewakingsperiode[c] (n2[d])	Placebo N[a] = 21.096 Gevallen n1[b] Bewakingsperiode[c] (n2[d])	Werkzaamheid van vaccin % (95%-BI[e])
Alle deelnemers[f]	77 6,247 (20.712)	850 6,003 (20.713)	91,3 (89,0; 93,2)
16 tot en met 64 jaar	70 4,859 (15.519)	710 4,654 (15.515)	90,6 (87,9; 92,7)
65 jaar en ouder	7 1,233 (4.192)	124 1,202 (4.226)	94,5 (88,3; 97,8)
65 tot en met 74 jaar	6 0,994 (3.350)	98 0,966 (3.379)	94,1 (86,6; 97,9)
75 jaar en ouder	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

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

* Deelnemers die geen bewijs van een eerdere SARS-CoV-2-infectie hadden (d.w.z. [serum-]negatief voor N-bindende antistof bij bezoek 1 en SARS-CoV-2 niet gedetecteerd met behulp van NAAT [neusswab] bij bezoek 1 en 2) en een negatieve NAAT (neusswab) hadden bij een ongepland bezoek vóór 7 dagen na dosis 2, werden in de analyse opgenomen.
a. N = aantal deelnemers in de gespecificeerde groep.
b. n1 = aantal deelnemers die voldoen aan de definitie voor het eindpunt.
c. Totale bewakingsperiode in 1.000 persoonsjaren voor het gegeven eindpunt voor alle deelnemers binnen elke groep die risico lopen op het eindpunt. De periode voor het verzamelen van gevallen van COVID-19 loopt vanaf 7 dagen na dosis 2 tot het einde van de bewakingsperiode.
d. n2 = aantal deelnemers die risico lopen op het eindpunt.

e. Het tweezijdige 95%-betrouwbaarheidsinterval (BI) voor de werkzaamheid van het vaccin is afgeleid op basis van de voor de bewakingsperiode aangepaste Clopper-Pearson-methode.
f. Omvatte bevestigde gevallen bij deelnemers van 12 tot en met 15 jaar: 0 in de groep met het COVID-19-mRNA-vaccin; 16 in de placebogroep.

In de periode waarin de variant van het Wuhan-/wildtype en de alfa-variant de belangrijkste stammen waren die circuleerden, bedroeg in de bijgewerkte werkzaamheidsanalyse de werkzaamheid van het COVID-19-mRNA-vaccin voor preventie van het eerste optreden van COVID-19 vanaf 7 dagen na dosis 2, vergeleken met placebo, 91,1% (95%-BI van 88,8% tot 93,0%) bij deelnemers in de evalueerbare populatie voor de werkzaamheid met of zonder bewijs van eerdere infectie met SARS-CoV-2.

Bovendien toonden de bijgewerkte werkzaamheidsanalyses volgens subgroep vergelijkbare puntschattingen voor de werkzaamheid aan voor alle groepen van geslacht, etnische afkomst, geografie en deelnemers met medische comorbiditeiten en obesitas die gepaard gaan met een hoog risico op ernstige COVID-19.

Werkzaamheid tegen ernstige COVID-19
Bijgewerkte werkzaamheidsanalyses van secundaire werkzaamheidseindpunten ondersteunden het voordeel van het COVID-19-mRNA-vaccin voor preventie van ernstige COVID-19.

Vanaf 13 maart 2021 wordt werkzaamheid van het vaccin tegen ernstige COVID-19 uitsluitend gegeven voor deelnemers met of zonder eerdere infectie met SARS-CoV-2 (tabel 4), omdat het aantal gevallen van COVID-19 bij deelnemers zonder eerdere infectie met SARS-CoV-2 hetzelfde was als dat bij deelnemers met of zonder eerdere infectie met SARS-CoV-2 bij zowel de groep met het COVID-19-mRNA-vaccin als de placebogroep.

Tabel 4. Werkzaamheid van het vaccin – eerste optreden van ernstige COVID-19 bij deelnemers met of zonder eerdere SARS-CoV-2-infectie volgens definitie van de Food and Drug Administration (FDA)* na dosis 1 of vanaf 7 dagen na dosis 2 in de placebogecontroleerde follow-up

	COVID-19-mRNA-vaccin Gevallen n1[a] Bewakingsperiode (n2[b])	**Placebo Gevallen n1[a] Bewakingsperiode (n2[b])**	**Werkzaamheid van vaccin % (95%-BI[c])**
Na dosis 1[d]	1 8,439[e] (22.505)	30 8,288[e] (22.435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 dagen na dosis 2[f]	1 6,522[g] (21.649)	21 6,404[g] (21.730)	95,3 (70,9; 99,9)

Opmerking: Bevestigde gevallen werden bepaald met behulp van *Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction* (RT-PCR); ten minste 1 symptoom stemde overeen met COVID-19 (symptomen waren: koorts; nieuwe of toegenomen hoest; nieuwe of toegenomen kortademigheid; koude rillingen; nieuwe of toegenomen spierpijn; nieuw verlies van smaakzin of reukzin; keelpijn; diarree; braken).
* Ernstige ziekte van COVID-19 zoals gedefinieerd door de FDA is bevestigde COVID-19 en aanwezigheid van ten minste 1 van de volgende:

- klinische tekenen in rusttoestand die duiden op een ernstige systemische ziekte (ademhalingsritme ≥ 30 ademhalingen per minuut, hartslag ≥ 125 slagen per minuut, zuurstofsaturatie ≤ 93% bij kamerlucht op zeeniveau, of verhouding van partiële druk van arteriële zuurstof ten opzichte van fractionele geïnspireerde zuurstof < 300 mmHg);
- ademhalingsfalen (gedefinieerd als noodzaak van high-flow zuurstof, niet-invasieve beademing, kunstmatige beademing of extracorporele membraanoxygenatie [ECMO]);
- bewijs van shock (systolische bloeddruk < 90 mmHg, diastolische bloeddruk < 60 mmHg of noodzaak van vasopressoren);
- significante acute nier-, lever- of neurologische disfunctie;
- opname op een intensivecareafdeling;
- overlijden.

a. n1 = aantal deelnemers die voldoen aan de definitie voor het eindpunt.
b. n2 = aantal deelnemers die risico lopen op het eindpunt.

c. Het tweezijdige betrouwbaarheidsinterval (BI) voor de werkzaamheid van het vaccin is afgeleid op basis van de voor de bewakingsperiode aangepaste Clopper-Pearson-methode.
d. Werkzaamheid beoordeeld op basis van de gehele beschikbare populatie voor de werkzaamheid van dosis 1 (aangepaste *intention-to-treat*) die bestond uit alle gerandomiseerde deelnemers die ten minste 1 dosis van het onderzoeksmiddel hadden gekregen.
e. Totale bewakingsperiode in 1.000 persoonsjaren voor het gegeven eindpunt voor alle deelnemers binnen elke groep die risico lopen op het eindpunt. De periode voor het verzamelen van gevallen van COVID-19 loopt vanaf dosis 1 tot het einde van de bewakingsperiode.
f. Werkzaamheid beoordeeld op basis van de evalueerbare populatie voor de werkzaamheid (7 dagen) die bestond uit alle in aanmerking komende, gerandomiseerde deelnemers die alle doses van het onderzoeksmiddel hadden gekregen, zoals gerandomiseerd binnen de vooraf vastgelegde marge, en die volgens de clinicus geen andere belangrijke afwijkingen van het protocol hadden.
g. Totale bewakingsperiode in 1.000 persoonsjaren voor het gegeven eindpunt voor alle deelnemers binnen elke groep die risico lopen op het eindpunt. De periode voor het verzamelen van gevallen van COVID-19 loopt vanaf 7 dagen na dosis 2 tot het einde van de bewakingsperiode.

Werkzaamheid en immunogeniciteit bij adolescenten van 12 tot 15 jaar – na 2 doses
In een initiële analyse van onderzoek 2 bij adolescenten van 12 tot 15 jaar (met een mediane follow-upduur van > 2 maanden na dosis 2) zonder bewijs van eerdere infectie waren er geen gevallen bij de 1.005 deelnemers die het vaccin kregen en waren er 16 gevallen van de 978 die placebo kregen. De puntschatting voor de werkzaamheid is 100% (95%-betrouwbaarheidsinterval 75,3; 100,0). Bij deelnemers met of zonder bewijs van eerdere infectie waren er 0 gevallen bij de 1.119 die het vaccin kregen en 18 gevallen bij de 1.110 deelnemers die placebo kregen. Ook dit duidt erop dat de puntschatting voor de werkzaamheid 100% is (95%-betrouwbaarheidsinterval 78,1; 100,0).

De bijgewerkte werkzaamheidsanalyses werden uitgevoerd met aanvullende bevestigde COVID-19-gevallen die waren ontstaan tijdens de geblindeerde, placebogecontroleerde follow-upperiode die liep tot 6 maanden na dosis 2, in de werkzaamheidspopulatie.

In de bijgewerkte werkzaamheidsanalyse van onderzoek 2, bij adolescenten van 12 tot en met 15 jaar zonder tekenen van eerdere infectie, kwamen geen gevallen voor onder de 1.057 deelnemers die het vaccin hadden gekregen en 28 gevallen onder de 1.030 die placebo hadden gekregen. De puntschatting voor de werkzaamheid is 100% (95%-betrouwbaarheidsinterval 86,8; 100,0) in de periode waarin de alfa-variant de belangrijkste stam was die circuleerde. Bij deelnemers met of zonder tekenen van eerdere infectie kwamen 0 gevallen voor onder de 1.119 deelnemers die het vaccin hadden gekregen en 30 gevallen onder de 1.109 deelnemers die placebo hadden gekregen. Dit geeft ook aan dat de puntschatting voor de werkzaamheid 100% is (95%-betrouwbaarheidsinterval 87,5; 100,0).

In onderzoek 2 werd 1 maand na dosis 2 een analyse van neutraliserende titers voor SARS-CoV-2 uitgevoerd bij een willekeurig geselecteerde subgroep van deelnemers voor wie er geen serologisch of virologisch bewijs was van een doorgemaakte SARS-CoV-2-infectie tot en met 1 maand na dosis 2, waarbij de respons bij adolescenten van 12 tot 15 jaar oud (n = 190) werd vergeleken met de respons bij deelnemers van 16 tot 25 jaar oud (n = 170).

De verhouding van de geometrisch gemiddelde titers (GMT) bij de leeftijdsgroep van 12 tot 15 jaar tot de leeftijdsgroep van 16 tot 25 jaar was 1,76, met een 2-zijdig 95%-BI van 1,47 tot 2,10. Daarom is voldaan aan het criterium van de 1,5-voudige niet-inferioriteit aangezien de onderste grens van het 2-zijdig 95%-BI voor de geometrisch gemiddelde ratio (GMR) > 0,67 was.

Immunogeniciteit bij deelnemers van 18 jaar en ouder – na een boosterdosis
De werkzaamheid van een boosterdosis van Comirnaty is gebaseerd op een beoordeling van 50% neutraliserende antistoftiters (NT50) tegen SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020) in onderzoek 2. In dit onderzoek werd de boosterdosis 5 tot 8 maanden (mediaan 7 maanden) na de tweede dosis toegediend. Analyses van NT50 1 maand na de boosterdosis, vergeleken met 1 maand na de primaire reeks bij personen van 18 tot en met 55 jaar oud, die geen serologisch of virologisch bewijs van eerdere SARS-CoV-2-infectie hadden tot en met 1 maand na vaccinatie van de boosterdosis, toonden niet-inferioriteit aan voor zowel geometrisch gemiddelde ratio (GMR) als verschil in percentages voor serologische respons. De serologische respons voor een deelnemer werd gedefinieerd als het bereiken

van een ≥ 4-voudige stijging van NT50 ten opzichte van de uitgangssituatie (vóór de primaire reeks). Deze analyses worden samengevat in tabel 5.

Tabel 5. Neutralisatietest voor SARS-CoV-2 – NT50 (titer)† (SARS-CoV-2 USA_WA1/2020) – vergelijking van 1 maand na een boosterdosis met 1 maand na de primaire reeks voor GMT en percentage serologische respons – deelnemers van 18 tot en met 55 jaar zonder bewijs van infectie tot 1 maand na de boosterdosis* – evalueerbare immunogeniciteitspopulatie met boosterdosis±

	n	1 maand na boosterdosis (95%-BI)	1 maand na primaire reeks (95%-BI)	1 maand na boosterdosis - 1 maand na primaire reeks (97,5%-BI)	Doelstelling bereikt voor niet-inferioriteit (J/N)
Geometrisch gemiddelde 50% neutraliserende titer (GMT[b])	212[a]	2.466,0[b] (2.202,6; 2.760,8)	755,7[b] (663,1; 861,2)	3,26[c] (2,76; 3,86)	J[d]
Percentage serologische respons (%) voor 50% neutraliserende titer†	200[e]	199[f] 99,5% (97,2%; 100,0%)	190[f] 95,0% (91,0%; 97,6%)	4,5%[g] (1,0%; 7,9%[h])	J[i]

Afkortingen: BI = betrouwbaarheidsinterval; GMR = geometrisch gemiddelde ratio; GMT = geometrisch gemiddelde titer; LLOQ = *lower limit of quantitation* (onderste grens van kwantificatie); N-bindend = nucleoproteïnebindend voor SARS-CoV-2; NAAT = nucleïnezuuramplificatietest; NT50 = 50% neutraliserende titer; SARS-CoV-2 = *severe acute respiratory syndrome*-coronavirus 2; J/N = ja/nee.

† NT50 voor SARS-CoV-2 werd bepaald met behulp van de *mNeonGreen Virus Microneutralization Assay* voor SARS-CoV-2. De test maakt gebruik van een fluorescent reportervirus afkomstig van de USA_WA1/2020-stam en virusneutralisatie wordt afgelezen op monolagen van Vero-cellen. Het monster met NT50 wordt gedefinieerd als de omgekeerde serumverdunning waarbij 50% van het virus wordt geneutraliseerd.

* Deelnemers die geen serologisch of virologisch bewijs (tot 1 maand na toediening van een boosterdosis van Comirnaty) van eerdere SARS-CoV-2-infectie hadden (d.w.z. [serum-]negatief voor N-bindende antistof en SARS-CoV-2 niet gedetecteerd met behulp van NAAT (neusswab) en bij ieder ongepland bezoek tot 1 maand na de boosterdosis een negatieve NAAT (neusswab) hadden, werden in de analyse opgenomen.

± Alle in aanmerking komende deelnemers, die zoals aanvankelijk gerandomiseerd 2 doses Comirnaty hadden gekregen, waarbij dosis 2 binnen de vooraf vastgelegde marge (binnen 19 tot 42 dagen na dosis 1) werd toegediend, kregen een boosterdosis van Comirnaty, hadden na de boosterdosis ten minste 1 geldig en vastgesteld immunogeniciteitsresultaat op basis van een bloedafname binnen een gepaste marge (binnen 28 tot 42 dagen na de boosterdosis) en hadden volgens de clinicus geen andere belangrijke afwijkingen van het protocol.

a. n = aantal deelnemers met geldige en vastgestelde testresultaten bij beide tijdpunten voor bloedafname binnen de gespecificeerde marge.

b. GMT's en 2-zijdige 95%-BI's zijn berekend door middel van de machtsverheffing van de gemiddelde logaritme van de titers en de overeenkomstige BI's (gebaseerd op de t-distributie van Student). Testresultaten lager dan de LLOQ werden vastgelegd op 0,5 × LLOQ.

c. GMR's en 2-zijdige 97,5%-BI's zijn berekend door de machtsverheffing van de gemiddelde verschillen in de logaritmen van de test en de overeenkomstige BI's (gebaseerd op de t-distributie van Student).

d. Niet-inferioriteit wordt verklaard als de ondergrens van het 2-zijdige 97,5%-BI voor de GMR > 0,67 is en de puntschatting van de GMR ≥ 0,80 is.

e. n = aantal deelnemers met geldige en vastgestelde testresultaten voor de gespecificeerde test bij de uitgangssituatie, 1 maand na dosis 2 en 1 maand na de boosterdosis binnen de gespecificeerde marge. Deze waarden zijn de noemers voor de procentuele berekeningen.

f. Aantal deelnemers met een serologische respons voor de specifieke test op het specifieke tijdpunt voor de toegediende dosis/bloedafname. Exact 2-zijdig BI, gebaseerd op de Clopper-Pearson-methode.

g. Verschil in aantallen, uitgedrukt in procenten (1 maand na de boosterdosis – 1 maand na dosis 2).

h. Aangepast 2-zijdig BI volgens Wald voor het verschil in aantallen, uitgedrukt in procenten.

i. Niet-inferioriteit wordt verklaard als de ondergrens van het 2-zijdige 97,5%-BI voor het procentuele verschil > -10% is.

Relatieve werkzaamheid van het vaccin bij deelnemers van 16 jaar en ouder – na een boosterdosis
Een tussentijdse analyse van de werkzaamheid van onderzoek 4, een placebogecontroleerd boosteronderzoek dat is uitgevoerd met ongeveer 10.000 deelnemers van 16 jaar en ouder die werden gerekruteerd uit onderzoek 2, evalueerde bevestigde gevallen van COVID-19 die werden verzameld vanaf ten minste 7 dagen na vaccinatie met een booster tot en met de afsluitende datum van de gegevens, 5 oktober 2021. Dit vertegenwoordigt een mediane follow-up van 2,5 maanden na een booster. De boosterdosis werd 5 tot 13 maanden (mediaan 11 maanden) na de tweede dosis toegediend. De werkzaamheid van het vaccin bij een boosterdosis van Comirnaty na de primaire reeks werd beoordeeld ten opzichte van de groep met een placebobooster die slechts de doses van de primaire reeks kreeg.

De informatie over de relatieve werkzaamheid van het vaccin voor deelnemers van 16 jaar en ouder zonder bewijs van eerdere infectie met SARS-CoV-2 wordt weergegeven in tabel 6. De relatieve werkzaamheid van het vaccin bij deelnemers met of zonder bewijs van eerdere infectie met SARS-CoV-2 bedroeg 94,6% (95%-betrouwbaarheidsinterval van 88,5% tot 97,9%), vergelijkbaar met wat werd waargenomen bij deelnemers zonder bewijs van eerdere infectie. Bij de gevallen van primaire COVID-19 die vanaf 7 dagen na vaccinatie met een booster werden waargenomen, waren er 7 primaire gevallen in de groep met Comirnaty en 124 primaire gevallen in de placebogroep.

Tabel 6. Werkzaamheid van het vaccin – eerste optreden van COVID-19 vanaf 7 dagen na vaccinatie met een booster – deelnemers van 16 jaar en ouder zonder bewijs van infectie – evalueerbare populatie voor werkzaamheid

Eerste optreden van COVID-19 vanaf 7 dagen na een boosterdosis bij deelnemers zonder bewijs van eerdere SARS-CoV-2-infectie*			
	Comirnaty N[a] = 4.695 Gevallen n1[b] Bewakingsperiode[c] (n2[d])	**Placebo N[a] = 4.671 Gevallen n1[b] Bewakingsperiode[c] (n2[d])**	**Relatieve werkzaamheid van vaccin[e] % (95%-BI[f])**
Eerste optreden van COVID-19 vanaf 7 dagen na vaccinatie met een booster	6 0,823 (4.659)	123 0,792 (4.614)	95,3 (89,5; 98,3)

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

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

a. N = aantal deelnemers in de gespecificeerde groep.
b. n1 = aantal deelnemers die voldoen aan de definitie voor het eindpunt.
c. Totale bewakingsperiode in 1.000 persoonsjaren voor het gegeven eindpunt voor alle deelnemers binnen elke groep die risico lopen op het eindpunt. De periode voor het verzamelen van gevallen van COVID-19 loopt vanaf 7 dagen na vaccinatie met een booster tot het einde van de bewakingsperiode.
d. n2 = aantal deelnemers die risico lopen op het eindpunt.
e. Relatieve werkzaamheid van het vaccin voor de groep met een booster van Comirnaty ten opzichte van de placebogroep (zonder booster).
f. Het tweezijdige betrouwbaarheidsinterval (BI) voor de relatieve werkzaamheid van het vaccin is afgeleid op basis van de voor de bewakingsperiode aangepaste Clopper-Pearson-methode.

Immunogeniciteit van een boosterdosis na primaire vaccinatie met een ander goedgekeurd COVID-19-vaccin

De effectiviteit van een boosterdosis van Comirnaty (30 mcg) bij personen die de primaire vaccinatie hadden voltooid met een ander goedgekeurd COVID-19-vaccin (heterologe boosterdosis), is afgeleid van immunogeniciteitsgegevens van een onafhankelijk klinisch, open-label fase 1/2-onderzoek van *National Institutes of Health* (NIH) (NCT04889209), dat in de Verenigde Staten is uitgevoerd. In dit onderzoek kregen volwassenen (bereik: 19 tot 80 jaar oud) die ten minste 12 weken vóór de rekrutering een primaire vaccinatie hadden voltooid van een reeks van 2 doses Moderna 100 mcg (N = 51, gemiddelde leeftijd 54 ± 17), een enkele dosis Janssen (N = 53, gemiddelde leeftijd 48 ± 14) of een reeks van 2 doses Comirnaty 30 mcg (N = 50, gemiddelde leeftijd 50 ± 18) en die geen voorgeschiedenis meldden van infectie met SARS-CoV-2, een boosterdosis van Comirnaty (30 mcg). De booster met Comirnaty induceerde een 36-, 12- en 20-voudige stijging van neutraliserende titers na primaire doses van respectievelijk Janssen, Moderna en Comirnaty.

Een heterologe booster met Comirnaty werd ook geëvalueerd in het CoV-BOOST-onderzoek (EudraCT 2021-002175-19), een multicenter, gerandomiseerd, gecontroleerd fase 2-onderzoek naar vaccinatie met een derde booster tegen COVID-19, waarbij 107 volwassen deelnemers (mediane leeftijd 71 jaar, interkwartiel bereik: 54 tot 77 jaar) ten minste 70 dagen na 2 doses COVID-19-vaccin van AstraZeneca werden gerandomiseerd. Bij een heterologe booster van Comirnaty (n = 95) na de primaire reeks met het COVID-19-vaccin van AstraZeneca steeg de GMR voor pseudovirus-neutraliserende antistof (wildtype) NT50 met een factor 21,6.

Immunogeniciteit bij deelnemers > 55 jaar – na een boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty (30 mcg)

In een tussentijdse analyse van een subgroep van onderzoek 4 (subonderzoek E) kregen 305 deelnemers > 55 jaar die een reeks van 3 doses van Comirnaty hadden voltooid, 5 tot 12 maanden na toediening van dosis 3 Comirnaty (30 mcg) als een boosterdosis (vierde dosis). Zie tabel 7 voor de immunogeniciteitsgegevens van de subgroep.

Immunogeniciteit bij deelnemers van 18 tot ≤ 55 jaar – na een boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty (30 mcg)

In subonderzoek D (een subgroep van onderzoek 2 [fase 3] en onderzoek 4 [fase 3]) kregen 325 deelnemers van 18 tot ≤ 55 jaar die 3 doses van Comirnaty hadden voltooid, 90 tot 180 dagen na toediening van dosis 3 Comirnaty (30 mcg) als een boosterdosis (vierde dosis). Zie tabel 7 voor de immunogeniciteitsgegevens van de subgroep.

Tabel 7. Samenvatting van immunogeniciteitsgegevens van deelnemers in subonderzoek D van C4591031 (volledige uitgebreide groep van cohort 2) en subonderzoek E (uitgebreide cohort – subgroep voor immunogeniciteit) die Comirnaty 30 mcg kregen als boosterdosis (vierde dosis) – deelnemers zonder bewijs van infectie tot en met 1 maand na de boosterdosis – evalueerbare populatie voor immunogeniciteit

	Dosis/ tijdpunt voor bloedafname[a]	**Subonderzoek D (18 tot ≤ 55 jaar) Comirnaty 30 mcg**		**Subonderzoek E (> 55 jaar) Comirnaty 30 mcg**	
GMT		**N[b]**	**GMT (95%-BI[d])**	**N[b]**	**GMT (95%-BI[d])**
Neutralisatietest voor SARS-CoV-2 – Omicron BA.1 – NT50 (titer)	1/vóór vaccinatie	226	315,0 (269,0; 368,9)	167	67,5 (52,9; 86,3)
	1/1 maand	228	1.063,2 (935,8; 1.207,9)	163	455,8 (365,9; 567,6)
Neutralisatietest voor SARS-CoV-2 – referentiestam – NT50 (titer)	1/vóór vaccinatie	226	3.999,0 (3.529,5; 4.531,0)	179	1.389,1 (1.142,1; 1.689,5)
	1/1 maand	227	12.009,9 (10.744,3; 13.424,6)	182	5.998,1 (5.223,6; 6.887,4)

Percentages voor serologische respons 1 maand na dosis 4		**N[c]**	**n[e] (%) (95%-BI[f])**	**N[c]**	**n[e] (%) (95%-BI[f])**
Neutralisatietest voor SARS-CoV-2 – Omicron BA.1 – NT50 (titer)	1/1 maand	226	91 (40,3%) (33,8; 47,0)	149	85 (57,0%) (48,7; 65,1)
Neutralisatietest voor SARS-CoV-2 – referentiestam – NT50 (titer)	1/1 maand	225	76 (33,8%) (27,6; 40,4)	179	88 (49,2%) (41,6; 56,7)

Afkortingen: BI = betrouwbaarheidsinterval; GMT = geometrisch gemiddelde titer; LLOQ = *lower limit of quantitation* (onderste grens van kwantificatie); N-bindend = nucleoproteïnebindend voor SARS-CoV-2; NAAT = nucleïnezuuramplificatietest; NT50 = 50% neutraliserende titer; SARS-CoV-2 = *severe acute respiratory syndrome*-coronavirus 2.
Opmerking: De mediane tijd vanaf dosis 3 tot dosis 4 van Comirnaty 30 mcg is 4,0 maanden voor cohort 2 van subonderzoek D en 6,3 maanden voor de uitgebreide cohort van subonderzoek E.
Opmerking: Volledige uitgebreide groep van subonderzoek D = cohort 2 exclusief de groep met proefdosering (*sentinel*); subgroep voor immunogeniciteit van subonderzoek E = een willekeurige steekproef van 230 deelnemers in elke vaccingroep, geselecteerd uit de uitgebreide cohort.
Opmerking: Deelnemers die geen serologisch of virologisch bewijs hadden (vóór de bloedafname 1 maand na de onderzoeksvaccinatie) van eerdere SARS-CoV-2-infectie (d.w.z. [serum-]negatief voor N-bindende antistof bij het bezoek van de onderzoeksvaccinatie en het bezoek 1 maand na de onderzoeksvaccinatie, negatieve NAAT [neusswab] bij het bezoek van de onderzoeksvaccinatie en bij ieder ongepland bezoek vóór de bloedafname 1 maand na de onderzoeksvaccinatie) en die geen medische voorgeschiedenis van COVID-19 hadden, werden in de analyse opgenomen.
Opmerking: Serologische respons wordt gedefinieerd als het bereiken van een ≥ 4-voudige stijging ten opzichte van de uitgangssituatie (vóór de onderzoeksvaccinatie). Als de meting in de uitgangssituatie lager is dan de LLOQ, wordt de meting van ≥ 4 × LLOQ na vaccinatie beschouwd als een serologische respons.

a. In het protocol gespecificeerd tijdpunt voor bloedafname.
b. N = aantal deelnemers met geldige en vastgestelde testresultaten voor de gespecificeerde test bij het vermelde tijdpunt voor bloedafname.
c. N = aantal deelnemers met geldige en vastgestelde testresultaten voor de gespecificeerde test bij zowel het tijdpunt vóór vaccinatie als het vermelde tijdpunt voor bloedafname.
d. GMT's en 2-zijdige 95%-BI's zijn berekend door middel van de machtsverheffing van de gemiddelde logaritme van de titers en de overeenkomstige BI's (gebaseerd op de t-distributie van Student). Testresultaten lager dan de LLOQ werden vastgelegd op 0,5 × LLOQ.
e. n = aantal deelnemers met serologische respons voor de specifieke test bij het vermelde tijdpunt voor bloedafname.
f. Exact 2-zijdig BI, gebaseerd op de Clopper-Pearson-methode.

Pediatrische patiënten

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Niet van toepassing.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

Algemene toxiciteit

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

Genotoxiciteit/carcinogeniciteit

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

Reproductietoxiciteit

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

((4-hydroxybutyl)azaandiyl)bis(hexaan-6,1-diyl)bis(2-hexyldecanoaat) (ALC-0315)
2-[(polyethyleenglycol)-2000]-N,N-ditetradecylacetamide (ALC-0159)
1,2-distearoyl-sn-glycero-3-fosfocholine (DSPC)
Cholesterol
Trometamol
Trometamolhydrochloride
Sucrose
Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacons

Het vaccin wordt bevroren bij -90 °C tot -60 °C ontvangen.
Bevroren vaccin kan na ontvangst bij -90 °C tot -60 °C of bij 2 °C tot 8 °C worden bewaard.

2 jaar indien bewaard bij -90 °C tot -60 °C.
Binnen de houdbaarheid van 2 jaar kunnen de ontdooide (eerder bevroren) injectieflacons gedurende maximaal 10 weken worden bewaard tussen 2 °C en 8 °C.

Ontdooiingsprocedure
Injectieflacons voor eenmalige dosering
Wanneer het vaccin bevroren bij -90 °C tot -60 °C wordt bewaard, kunnen verpakkingen met 10 injectieflacons voor eenmalige dosering gedurende 2 uur worden ontdooid bij 2 °C tot 8 °C of kunnen afzonderlijke injectieflacons gedurende 30 minuten worden ontdooid bij kamertemperatuur (maximaal 30 °C).

Injectieflacons voor meervoudige dosering
Wanneer het vaccin bevroren bij -90 °C tot -60 °C wordt bewaard, kunnen verpakkingen met 10 injectieflacons voor meervoudige dosering gedurende 6 uur worden ontdooid bij 2 °C tot 8 °C of kunnen afzonderlijke injectieflacons gedurende 30 minuten worden ontdooid bij kamertemperatuur (maximaal 30 °C).

Ontdooide (eerder bevroren) injectieflacons
Bewaring en transport gedurende 10 weken bij 2 °C tot 8 °C binnen de houdbaarheid van 2 jaar.

- Wanneer het vaccin naar een bewaring bij 2 °C tot 8 °C wordt verplaatst, moet op de omdoos de bijgewerkte houdbaarheidsdatum worden genoteerd en moet het vaccin vóór de bijgewerkte houdbaarheidsdatum worden gebruikt of dan worden weggegooid. De oorspronkelijke houdbaarheidsdatum moet worden doorgestreept.
- Als het vaccin bij 2 °C tot 8 °C wordt ontvangen, moet het bij 2 °C tot 8 °C worden bewaard. De houdbaarheidsdatum op de omdoos moet zijn bijgewerkt, zodat deze de gekoelde houdbaarheidsdatum weergeeft, en de oorspronkelijke houdbaarheidsdatum moet zijn doorgestreept.

Vóór gebruik kunnen de ongeopende injectieflacons maximaal 12 uur bij een temperatuur tussen 8 °C en 30 °C worden bewaard.

Ontdooide injectieflacons kunnen bij kamerlichtcondities worden gehanteerd.

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

Afhandeling van temperatuurafwijkingen tijdens gekoelde bewaring

- Stabiliteitsgegevens duiden erop dat de ongeopende injectieflacon geschikt blijft voor gebruik gedurende maximaal 10 weken indien bewaard bij temperaturen van -2 °C tot +2 °C, binnen de bewaarperiode van 10 weken tussen 2 °C en 8 °C.
- Stabiliteitsgegevens duiden erop dat de injectieflacon maximaal 24 uur kan worden bewaard bij temperaturen van 8 °C tot 30 °C, inclusief de maximaal 12 uur na de eerste keer te zijn aangeprikt.

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

Geopende injectieflacons

Chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik zijn aangetoond gedurende 12 uur bij 2 °C tot 30 °C, inclusief een transporttijd van maximaal 6 uur. Vanuit microbiologisch standpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt, tenzij de methode voor opening de risico's op microbiële verontreiniging uitsluit. Als het niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn bij gebruik de bewaartijden en -condities de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de vriezer bij -90 °C tot -60 °C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.
Tijdens bewaring moet blootstelling aan kamerlicht tot een minimum worden beperkt en moet blootstelling aan direct zonlicht en ultraviolet licht worden vermeden.

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Comirnaty dispersie wordt geleverd in een heldere injectieflacon (type I-glas) van 2 ml met een stop (synthetisch broombutylrubber) en een grijze plastic flip-offdop met aluminium verzegeling.

Eén injectieflacon voor eenmalige dosering bevat 1 dosis van 0,3 ml; zie rubriek 4.2 en 6.6.
Eén injectieflacon voor meervoudige dosering (2,25 ml) bevat 6 doses van 0,3 ml; zie rubriek 4.2 en 6.6.

Verpakkingsgrootte van injectieflacons voor eenmalige dosering: 10 injectieflacons.

Verpakkingsgrootten van injectieflacons voor meervoudige dosering: 10 injectieflacons of 195 injectieflacons.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Instructies voor hanteren vóór gebruik

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

- **Controleer** of de injectieflacon **een grijze plastic dop** heeft en of de **productnaam Comirnaty 30 microgram/dosis dispersie voor injectie** is (12 jaar en ouder).
- Als de injectieflacon een andere productnaam vermeldt op het etiket, raadpleeg dan de Samenvatting van de productkenmerken voor die formulering.
- Als de injectieflacon bevroren wordt bewaard, moet de inhoud vóór gebruik worden ontdooid. Breng bevroren injectieflacons over naar een omgeving van 2 °C tot 8 °C om te ontdooien. Zorg ervoor dat de injectieflacons vóór gebruik volledig zijn ontdooid.
  - Injectieflacons voor eenmalige dosering: het kan 2 uur duren om een verpakking met 10 injectieflacons voor eenmalige dosering te ontdooien.
  - Injectieflacons voor meervoudige dosering: het kan 6 uur duren om een verpakking met 10 injectieflacons voor meervoudige dosering te ontdooien.
- Wanneer de injectieflacons naar bewaring bij 2 °C tot 8 °C worden verplaatst, moet de houdbaarheidsdatum op de doos worden bijgewerkt.
- Ongeopende injectieflacons kunnen **maximaal 10 weken bij 2 °C tot 8 °C worden bewaard**; de gedrukte uiterste houdbaarheidsdatum (EXP) mag niet worden overschreden.
- Als alternatief kunnen afzonderlijke bevroren injectieflacons gedurende 30 minuten bij temperaturen tot 30 °C worden ontdooid.
- Vóór gebruik kan de ongeopende injectieflacon maximaal 12 uur bij een temperatuur tot 30 °C worden bewaard. Ontdooide injectieflacons kunnen bij kamerlichtcondities worden gehanteerd.

Bereiden van doses van 0,3 ml

- Meng voorzichtig door de injectieflacons vóór gebruik 10 maal om te keren. Niet schudden.
- Vóór het mengen kan de ontdooide dispersie witte of gebroken witte, ondoorzichtige, amorfe deeltjes bevatten.
- Na het mengen moet het vaccin een witte tot gebroken witte dispersie zijn waarin geen deeltjes zichtbaar zijn. Gebruik het vaccin niet als er vreemde deeltjes aanwezig zijn of als er sprake is van verkleuring.
- Controleer of de injectieflacon een injectieflacon voor eenmalige dosering of een injectieflacon voor meervoudige dosering is en volg de onderstaande, van toepassing zijnde instructies voor hanteren:
  - Injectieflacons voor eenmalige dosering

- Trek één vaccindosis van 0,3 ml op.
- Gooi de injectieflacon en het overblijvende volume weg.

– Injectieflacons voor meervoudige dosering
  - Injectieflacons voor meervoudige dosering bevatten 6 doses van elk 0,3 ml.
  - Reinig op aseptische wijze de stop van de injectieflacon met een antiseptisch doekje voor eenmalig gebruik.
  - Trek 0,3 ml Comirnaty op.

  Gebruik **spuiten en/of naalden met een kleine dode ruimte** om 6 doses uit een enkele injectieflacon te kunnen optrekken. De dode ruimte van de combinatie van spuit en naald mag maximaal 35 microliter zijn. Als standaardspuiten en -naalden worden gebruikt, is er mogelijk niet voldoende volume om een zesde dosis uit een enkele injectieflacon op te trekken.

- Elke dosis moet 0,3 ml vaccin bevatten.
- Gooi de injectieflacon en het overblijvende volume weg als de hoeveelheid vaccin die in de injectieflacon overblijft, geen volledige dosis van 0,3 ml kan opleveren.
- Noteer de betreffende datum/het betreffende tijdstip op de injectieflacon. Gooi ongebruikt vaccin 12 uur nadat de injectieflacon voor het eerst is aangeprikt, weg.

Verwijderen

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

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

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

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

Injectieflacons voor eenmalige dosering

EU/1/20/1528/013

Injectieflacons voor meervoudige dosering

EU/1/20/1528/002
EU/1/20/1528/003

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21 december 2020
Datum van laatste verlenging: 10 oktober 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

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

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

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Comirnaty 10 microgram/dosis concentraat voor dispersie voor injectie
COVID-19-mRNA-vaccin

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Eén injectieflacon (1,3 ml) bevat na verdunning 10 doses van 0,2 ml; zie rubriek 4.2 en 6.6.

Eén dosis (0,2 ml) bevat 10 microgram tozinameran, een COVID-19-mRNA-vaccin (nucleoside-gemodificeerd, ingebed in lipidenanodeeltjes).

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

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

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

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Comirnaty 10 microgram/dosis concentraat voor dispersie voor injectie is geïndiceerd voor actieve immunisatie bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar ter preventie van COVID-19 die wordt veroorzaakt door SARS-CoV-2.

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Kinderen van 5 tot en met 11 jaar (d.w.z. van 5 tot jonger dan 12 jaar)
Na verdunning wordt Comirnaty 10 microgram/dosis intramusculair toegediend als een enkele dosis van 0,2 ml voor kinderen van 5 tot en met 11 jaar, ongeacht de voorafgaande COVID-19-vaccinatiestatus (zie rubriek 4.4 en 5.1).

Voor personen die eerder zijn gevaccineerd met een COVID-19-vaccin moet Comirnaty ten minste 3 maanden na de meest recente dosis van een COVID-19-vaccin worden toegediend.

Ernstig immuungecompromitteerde personen van 5 jaar en ouder
Bij personen die ernstig immuungecompromitteerd zijn, kunnen aanvullende doses worden toegediend in overeenstemming met de nationale aanbevelingen (zie rubriek 4.4).

Comirnaty 10 microgram/dosis mag uitsluitend worden gebruikt voor kinderen van 5 tot en met 11 jaar oud.

Pediatrische patiënten
Er zijn pediatrische formuleringen beschikbaar voor personen van 6 maanden tot en met 4 jaar. Raadpleeg voor details de Samenvatting van de productkenmerken voor andere formuleringen.

De veiligheid en werkzaamheid van het vaccin bij zuigelingen jonger dan 6 maanden zijn nog niet vastgesteld.

Wijze van toediening

Comirnaty 10 microgram/dosis concentraat voor dispersie voor injectie moet na verdunning intramusculair worden toegediend (zie rubriek 6.6).

Na verdunning bevatten de injectieflacons van Comirnaty 10 vaccindoses van 0,2 ml. Om 10 doses uit een enkele injectieflacon te kunnen optrekken, moeten spuiten en/of naalden met een kleine dode ruimte worden gebruikt. De dode ruimte van de combinatie van spuit en naald mag maximaal 35 microliter zijn. Als standaardspuiten en -naalden worden gebruikt, is er mogelijk niet voldoende volume om 10 doses uit een enkele injectieflacon op te trekken. Ongeacht het type spuit en naald:
- Elke dosis moet 0,2 ml vaccin bevatten.
- Als de hoeveelheid vaccin die in de injectieflacon overblijft geen volledige dosis van 0,2 ml kan opleveren, moeten de injectieflacon en het overblijvende volume worden weggegooid.
- Overblijvend vaccin van meerdere injectieflacons mag niet worden samengevoegd.

De plaats is bij voorkeur de deltaspier van de bovenarm.

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

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

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

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

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

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

Algemene aanbevelingen

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

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

Myocarditis en pericarditis
Er is een verhoogd risico op myocarditis en pericarditis na vaccinatie met Comirnaty. Deze aandoeningen kunnen binnen enkele dagen na vaccinatie optreden en deden zich voornamelijk voor binnen 14 dagen. Ze werden vaker waargenomen na de tweede vaccinatie, en vaker bij jongens en jonge mannen (zie rubriek 4.8). De beschikbare gegevens wijzen erop dat de meeste gevallen herstellen. In sommige gevallen was ondersteuning op de intensive care nodig en er zijn fatale gevallen waargenomen.

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg moeten alert zijn op de tekenen en symptomen van myocarditis en pericarditis. Gevaccineerde personen (waaronder ouders of zorgverleners) moeten worden geïnstrueerd om onmiddellijk medische hulp in te roepen indien zij symptomen ontwikkelen die wijzen op myocarditis of pericarditis zoals (acute en aanhoudende) pijn op de borst, kortademigheid of hartkloppingen na vaccinatie.

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg moeten de richtlijnen en/of specialisten raadplegen om deze aandoening te diagnosticeren en te behandelen.

Angstgerelateerde reacties
Angstgerelateerde reacties, waaronder vasovagale reacties (syncope), hyperventilatie of stressgerelateerde reacties (bijvoorbeeld duizeligheid, hartkloppingen, versnelde hartslag, veranderingen in bloeddruk, paresthesie, hypo-esthesie en zweten), kunnen zich in verband met het vaccinatieproces zelf voordoen. Stressgerelateerde reacties zijn tijdelijk van aard en verdwijnen vanzelf. Personen moeten worden geadviseerd dat ze de vaccinatieverlener van de symptomen op de hoogte moeten stellen voor evaluatie. Het is belangrijk dat voorzorgen worden genomen om letsel als gevolg van flauwvallen te voorkomen.

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

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

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

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

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Uit een grote hoeveelheid observationele gegevens over zwangere vrouwen die tijdens het tweede en derde trimester gevaccineerd zijn met Comirnaty blijkt geen toegenomen aantal negatieve zwangerschapsuitkomsten. Hoewel op dit moment gegevens over zwangerschapsuitkomsten na vaccinatie in het eerste trimester beperkt zijn, is er geen verhoogd risico op een miskraam waargenomen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten voor de zwangerschap, de ontwikkeling van het embryo/de foetus, de bevalling of postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3). Comirnaty kan tijdens de zwangerschap worden gebruikt.

Borstvoeding

Er worden geen effecten op met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen verwacht aangezien de systemische blootstelling van de borstvoeding gevende vrouw aan Comirnaty verwaarloosbaar is. Observationele gegevens over vrouwen die borstvoeding gaven na vaccinatie wezen niet op een risico op negatieve effecten bij met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen. Comirnaty kan tijdens borstvoeding worden gebruikt.

Vruchtbaarheid

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

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

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

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Kinderen van 5 tot en met 11 jaar (d.w.z. van 5 tot jonger dan 12 jaar) – na 2 doses
In onderzoek 3 kregen in totaal 3.109 kinderen van 5 tot en met 11 jaar ten minste 1 dosis Comirnaty 10 microgram en kregen in totaal 1.538 kinderen van 5 tot en met 11 jaar een placebo. Op het moment van de analyse van fase 2/3-onderzoek 3, met gegevens tot en met de afsluitende datum van 20 mei 2022, werden 2.206 (1.481 Comirnaty 10 microgram en 725 placebo) kinderen gedurende ≥ 4 maanden na de tweede dosis in de placebogecontroleerde, geblindeerde follow-upperiode gevolgd. De veiligheidsevaluatie voor onderzoek 3 loopt nog.

Het algemene veiligheidsprofiel van Comirnaty bij deelnemers van 5 tot 11 jaar was vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel dat is waargenomen bij deelnemers van 16 jaar en ouder. De meest frequent voorkomende bijwerkingen bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar die 2 doses hadden gekregen, waren injectieplaatspijn (> 80%), vermoeidheid (> 50%), hoofdpijn (> 30%), injectieplaatsroodheid en zwelling van injectieplaats (≥ 20%), myalgie, koude rillingen en diarree (> 10%).

Kinderen van 5 tot en met 11 jaar (d.w.z. van 5 tot jonger dan 12 jaar) – na een boosterdosis
In een subgroep van onderzoek 3 kregen in totaal 2.408 kinderen van 5 tot en met 11 jaar ten minste 5 maanden (bereik van 5,3 tot 19,4 maanden) na voltooiing van de primaire reeks een boosterdosis van Comirnaty 10 mcg. De analyse van de subgroep van fase 2/3-onderzoek 3 is gebaseerd op de gegevens tot en met de afsluitende datum van 28 februari 2023 (mediane follow-upperiode van 6,4 maanden).

Het algemene veiligheidsprofiel voor de boosterdosis was vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel waargenomen na de primaire kuur. De meest frequent voorkomende bijwerkingen na de boosterdosis bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar waren injectieplaatspijn (> 60%), vermoeidheid (> 30%), hoofdpijn (> 20%), myalgie, koude rillingen, injectieplaatsroodheid en zwelling van injectieplaats (> 10%).

Adolescenten van 12 tot 15 jaar – na 2 doses
In een analyse van langetermijn-veiligheidsfollow-up in onderzoek 2 waren 2.260 adolescenten (1.131 Comirnaty en 1.129 placebo) 12 tot 15 jaar oud. Van hen werden 1.559 adolescenten (786 Comirnaty en 773 placebo) gevolgd gedurende ≥ 4 maanden na de tweede dosis.

Het algemene veiligheidsprofiel van Comirnaty bij adolescenten van 12 tot 15 jaar was vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel dat is waargenomen bij deelnemers van 16 jaar en ouder. De meest frequent voorkomende bijwerkingen bij adolescenten van 12 tot 15 jaar die 2 doses hadden gekregen, waren injectieplaatspijn (> 90%), vermoeidheid en hoofdpijn (> 70%), myalgie en koude rillingen (> 40%), artralgie en pyrexie (> 20%).

Deelnemers van 16 jaar en ouder – na 2 doses
In onderzoek 2 kregen in totaal 22.026 deelnemers van 16 jaar of ouder ten minste 1 dosis Comirnaty 30 microgram en kregen in totaal 22.021 deelnemers van 16 jaar of ouder een placebo (waaronder respectievelijk 138 en 145 adolescenten van 16 en 17 jaar oud in de vaccingroep en de placebogroep). In totaal kregen 20.519 deelnemers van 16 jaar of ouder 2 doses Comirnaty.

Op het moment van de analyse van onderzoek 2, met de afsluitende datum van 13 maart 2021 voor de gegevens van de placebogecontroleerde, geblindeerde follow-upperiode tot en met de datum van opheffen van de blindering voor de deelnemers, werden in totaal 25.651 (58,2%) deelnemers (13.031 Comirnaty en 12.620 placebo) van 16 jaar en ouder gedurende ≥ 4 maanden na de tweede dosis gevolgd. Deze analyse omvatte in totaal 15.111 (7.704 Comirnaty en 7.407 placebo) deelnemers van 16 tot en met 55 jaar oud en in totaal 10.540 (5.327 Comirnaty en 5.213 placebo) deelnemers van 56 jaar en ouder.

De meest frequent voorkomende bijwerkingen bij deelnemers van 16 jaar en ouder die 2 doses hadden gekregen, waren injectieplaatspijn (> 80%), vermoeidheid (> 60%), hoofdpijn (> 50%), myalgie (> 40%), koude rillingen (> 30%), artralgie (> 20%), pyrexie en zwelling van injectieplaats (> 10%); ze waren doorgaans licht of matig intens en verdwenen binnen een paar dagen na vaccinatie. Een iets lagere frequentie van reactogeniciteitsvoorvallen ging gepaard met een hogere leeftijd.

Het veiligheidsprofiel bij 545 deelnemers van 16 jaar en ouder die Comirnaty kregen en seropositief waren voor SARS-CoV-2 in de uitgangssituatie was vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel dat is waargenomen bij de algemene populatie.

Deelnemers van 12 jaar en ouder – na een boosterdosis
Een subgroep van deelnemers van fase 2/3-onderzoek 2 met daarin 306 volwassenen van 18 tot 55 jaar oud, die de oorspronkelijke kuur van 2 doses Comirnaty hadden voltooid, kregen ongeveer 6 maanden (bereik van 4,8 tot 8,0 maanden) na toediening van dosis 2 een boosterdosis van Comirnaty. Voor deelnemers die een boosterdosis kregen, bedroeg de mediane follow-upperiode in het algemeen 8,3 maanden (bereik: 1,1 tot 8,5 maanden) en voor 301 deelnemers bedroeg de follow-upperiode ≥ 6 maanden na de boosterdosis tot de afsluitende datum (22 november 2021).

Het algemene veiligheidsprofiel voor de boosterdosis was vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel waargenomen na 2 doses. De meest frequent voorkomende bijwerkingen bij deelnemers van 18 tot 55 jaar oud waren injectieplaatspijn (> 80%), vermoeidheid (> 60%), hoofdpijn (> 40%), myalgie (> 30%), koude rillingen en artralgie (> 20%).

In onderzoek 4, een placebogecontroleerd boosteronderzoek, kregen deelnemers van 16 jaar en ouder die uit onderzoek 2 werden gerekruteerd ten minste 6 maanden na de tweede dosis Comirnaty een

boosterdosis van Comirnaty (5.081 deelnemers) of placebo (5.044 deelnemers). Voor deelnemers die een boosterdosis kregen, bedroeg de mediane follow-upperiode in het algemeen 2,8 maanden (bereik: 0,3 tot 7,5 maanden) na de boosterdosis in de geblindeerde, placebogecontroleerde follow-upperiode tot de afsluitende datum (8 februari 2022). Van deze deelnemers werden 1.281 deelnemers (895 Comirnaty en 386 placebo) gevolgd gedurende ≥ 4 maanden na de boosterdosis van Comirnaty. Er werden geen nieuwe bijwerkingen van Comirnaty vastgesteld.

Een subgroep van deelnemers van fase 2/3-onderzoek 2 met daarin 825 adolescenten van 12 tot 15 jaar oud, die de oorspronkelijke kuur van 2 doses Comirnaty hadden voltooid, kregen ongeveer 11,2 maanden (bereik van 6,3 tot 20,1 maanden) na toediening van dosis 2 een boosterdosis van Comirnaty. Voor deelnemers die een boosterdosis kregen, bedroeg de mediane follow-upperiode in het algemeen 9,5 maanden (bereik: 1,5 tot 10,7 maanden) op basis van de gegevens tot en met de afsluitende datum (3 november 2022). Er werden geen nieuwe bijwerkingen van Comirnaty vastgesteld.

Boosterdosis na primaire vaccinatie met een ander goedgekeurd COVID-19-vaccin
In 5 onafhankelijke onderzoeken naar het gebruik van een boosterdosis van Comirnaty bij personen die de primaire vaccinatie hadden voltooid met een ander goedgekeurd COVID-19-vaccin (heterologe boosterdosis), werden geen nieuwe veiligheidsproblemen vastgesteld.

Lijst in tabelvorm van bijwerkingen afkomstig van klinische onderzoeken en van ervaring na verlening van de handelsvergunning bij personen van 5 jaar en ouder

Bijwerkingen die zijn waargenomen tijdens klinische onderzoeken worden hieronder vermeld overeenkomstig de volgende frequentiecategorieën: zeer vaak (≥1/10), vaak (≥1/100, <1/10), soms (≥1/1.000, <1/100), zelden (≥1/10.000, <1/1.000), zeer zelden (<1/10.000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1. Bijwerkingen van Comirnaty in klinische onderzoeken en bij ervaring na verlening van de handelsvergunning bij personen van 5 jaar en ouder

Systeem/orgaanklasse	**Frequentie**	**Bijwerkingen**
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Vaak	Lymfadenopathie[a]
Immuunsysteemaandoeningen	Soms	Overgevoeligheidsreacties (bijv. rash, pruritus, urticaria[b], angio-oedeem[b])
	Niet bekend	Anafylaxie
Voedings- en stofwisselings-stoornissen	Soms	Verminderde eetlust
Psychische stoornissen	Soms	Insomnia
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Hoofdpijn
	Soms	Duizeligheid[d]; lethargie
	Zelden	Acute perifere gelaatsparalyse[c]
	Niet bekend	Paresthesie[d]; hypo-esthesie[d]
Hartaandoeningen	Zeer zelden	Myocarditis[d]; pericarditis[d]
Maagdarmstelselaandoeningen	Zeer vaak	Diarree[d]
	Vaak	Nausea; braken[d]
Huid- en onderhuidaandoeningen	Soms	Hyperhidrose; nachtzweten
	Niet bekend	Erythema multiforme[d]
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Zeer vaak	Artralgie; myalgie
	Soms	Pijn in extremiteit[e]
Voortplantings-stelsel- en borstaandoeningen	Niet bekend	Hevige menstruele bloedingen[i]
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Injectieplaatspijn; vermoeidheid; koude rillingen; pyrexie[f]; zwelling van injectieplaats

	Vaak	Injectieplaatsroodheid[h]
	Soms	Asthenie; malaise; injectieplaats-pruritus
	Niet bekend	Uitgebreide zwelling van de gevaccineerde ledemaat[d]; zwelling van het gezicht[g]

a. Bij deelnemers van 5 jaar en ouder werd een hogere frequentie van lymfadenopathie gemeld na een boosterdosis (≤ 2,8%) dan na een primaire dosis (≤ 0,9%) van het vaccin.
b. De frequentiecategorie voor urticaria en angio-oedeem is 'zelden'.
c. Gedurende de follow-upperiode voor de veiligheid van het klinische onderzoek tot 14 november 2020 is acute perifere gelaatsparalyse (of verlamming) gemeld door vier deelnemers in de groep met het COVID-19-mRNA-vaccin. De gelaatsparalyse startte op dag 37 na dosis 1 (die deelnemer kreeg dosis 2 niet) en op dag 3, 9 en 48 na dosis 2. Er zijn geen gevallen van acute perifere gelaatsparalyse (of verlamming) gemeld in de placebogroep.
d. Bijwerkingen vastgesteld na verlening van de handelsvergunning.
e. Verwijst naar de gevaccineerde arm.
f. Een hogere frequentie van pyrexie is waargenomen na de tweede dosis in vergelijking met de eerste dosis.
g. In de postmarketingfase is melding gemaakt van zwelling van het gezicht bij personen die het vaccin toegediend kregen die eerder huidvullers ('fillers') hebben gebruikt.
h. Injectieplaatsroodheid kwam met een hogere frequentie (zeer vaak) voor bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar.
i. De meeste gevallen bleken niet ernstig en tijdelijk van aard te zijn.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Myocarditis en pericarditis
Het verhoogde risico op myocarditis na vaccinatie met Comirnaty is het grootst bij jongens en jonge mannen (zie rubriek 4.4).

In twee grote Europese farmaco-epidemiologische studies werd het extra risico bij jongens en jonge mannen na de tweede dosis Comirnaty geraamd. Uit één studie bleek dat er bij mannen van 12-29 jaar in een periode van 7 dagen na de tweede dosis ongeveer 0,265 (95%-BI 0,255 - 0,275) meer gevallen van myocarditis per 10.000 personen optraden dan bij niet-blootgestelde personen. In een andere studie traden er bij mannen van 16-24 jaar in een periode van 28 dagen na de tweede dosis 0,56 (95%-BI 0,37 - 0,74) meer gevallen van myocarditis per 10.000 personen op dan bij niet-blootgestelde personen.

Beperkte gegevens duiden erop dat het risico op myocarditis en pericarditis na vaccinatie met Comirnaty bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar lager is dan bij de leeftijd van 12 tot en met 17 jaar.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

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

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: vaccins, virale vaccins, ATC-code: J07BN01

Werkingsmechanisme

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

Werkzaamheid

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

Werkzaamheid bij deelnemers van 16 jaar en ouder – na 2 doses
In het fase 2/3-deel van onderzoek 2 werden, op basis van gegevens die zijn verzameld tot en met 14 november 2020, ongeveer 44.000 deelnemers in gelijke mate gerandomiseerd; ze moesten 2 doses van het COVID-19-mRNA-vaccin of een placebo krijgen. De werkzaamheidsanalyses omvatten deelnemers die hun tweede vaccinatie binnen 19 tot 42 dagen na hun eerste vaccinatie kregen. De meerderheid (93,1%) van de gevaccineerden kreeg de tweede dosis 19 dagen tot 23 dagen na dosis 1. Volgens de planning worden de deelnemers gedurende maximaal 24 maanden na dosis 2 gevolgd, voor beoordelingen van de veiligheid en werkzaamheid tegen COVID-19. In het klinische onderzoek moesten de deelnemers een minimale tussenperiode van 14 dagen vóór en na toediening van een influenzavaccin in acht nemen om ofwel placebo of het COVID-19-mRNA-vaccin te krijgen. In het klinische onderzoek moesten de deelnemers een minimale tussenperiode van 60 dagen vóór en na ontvangst van bloed-/plasmaproducten of immunoglobulinen in acht nemen gedurende het gehele onderzoek en tot voltooiing ervan om ofwel placebo of het COVID-19-mRNA-vaccin te krijgen.

De populatie voor de analyse van het primaire werkzaamheidseindpunt bestond uit 36.621 deelnemers van 12 jaar en ouder (18.242 in de groep met het COVID-19-mRNA-vaccin en 18.379 in de placebogroep) voor wie er geen bewijzen waren voor een eerdere infectie met SARS-CoV-2 tot en met 7 dagen na de tweede dosis. Verder waren 134 deelnemers 16 tot en met 17 jaar oud (66 in de groep met het COVID-19-mRNA-vaccin en 68 in de placebogroep) en waren 1.616 deelnemers 75 jaar en ouder (804 in de groep met het COVID-19-mRNA-vaccin en 812 in de placebogroep).

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

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

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

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

Eerste optreden van COVID-19 vanaf 7 dagen na dosis 2 bij deelnemers zonder bewijs van eerdere SARS-CoV-2-infectie*			
Subgroep	**COVID-19-mRNA-vaccin N[a] = 18.198 Gevallen n1[b] Bewakingsperiode[c] (n2[d])**	**Placebo N[a] = 18.325 Gevallen n1[b] Bewakingsperiode[c] (n2[d])**	**Werkzaamheid van vaccin % (95%-BI)[e]**
Alle deelnemers	8 2,214 (17.411)	162 2,222 (17.511)	95,0 (90,0; 97,9)
16 tot en met 64 jaar	7 1,706 (13.549)	143 1,710 (13.618)	95,1 (89,6; 98,1)
65 jaar en ouder	1 0,508 (3.848)	19 0,511 (3.880)	94,7 (66,7; 99,9)
65 tot en met 74 jaar	1 0,406 (3.074)	14 0,406 (3.095)	92,9 (53,1; 99,8)
75 jaar en ouder	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1; 100,0)

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

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

a. N = aantal deelnemers in de gespecificeerde groep.
b. n1 = aantal deelnemers die voldoen aan de definitie voor het eindpunt.
c. Totale bewakingsperiode in 1.000 persoonsjaren voor het gegeven eindpunt voor alle deelnemers binnen elke groep die risico lopen op het eindpunt. De periode voor het verzamelen van gevallen van COVID-19 loopt vanaf 7 dagen na dosis 2 tot het einde van de bewakingsperiode.
d. n2 = aantal deelnemers die risico lopen op het eindpunt.
e. Het tweezijdige betrouwbaarheidsinterval (BI) voor de werkzaamheid van het vaccin is afgeleid op basis van de voor de bewakingsperiode aangepaste Clopper-Pearson-methode. BI niet aangepast voor multipliciteit.

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

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

Bijgewerkte analyses van de werkzaamheid zijn uitgevoerd met aanvullende, bevestigde gevallen van COVID-19 die zijn verzameld tijdens de geblindeerde, placebogecontroleerde follow-up; ze geven bij de populatie voor de werkzaamheid een periode tot 6 maanden na dosis 2 weer.

De bijgewerkte informatie over de werkzaamheid van het vaccin wordt gegeven in tabel 3.

Tabel 3. Werkzaamheid van het vaccin – eerste optreden van COVID-19 vanaf 7 dagen na dosis 2, volgens leeftijdssubgroep – deelnemers zonder bewijs van eerdere SARS-CoV-2-infectie* vóór 7 dagen na dosis 2 – evalueerbare populatie voor werkzaamheid (7 dagen) tijdens de placebogecontroleerde follow-upperiode

Subgroep	COVID-19-mRNA-vaccin N[a] = 20.998 Gevallen n1[b] Bewakingsperiode[c] (n2[d])	Placebo N[a] = 21.096 Gevallen n1[b] Bewakingsperiode[c] (n2[d])	Werkzaamheid van vaccin % (95%-BI[e])
Alle deelnemers[f]	77 6,247 (20.712)	850 6,003 (20.713)	91,3 (89,0; 93,2)
16 tot en met 64 jaar	70 4,859 (15.519)	710 4,654 (15.515)	90,6 (87,9; 92,7)
65 jaar en ouder	7 1,233 (4.192)	124 1,202 (4.226)	94,5 (88,3; 97,8)
65 tot en met 74 jaar	6 0,994 (3.350)	98 0,966 (3.379)	94,1 (86,6; 97,9)
75 jaar en ouder	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

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

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

a. N = aantal deelnemers in de gespecificeerde groep.
b. n1 = aantal deelnemers die voldoen aan de definitie voor het eindpunt.
c. Totale bewakingsperiode in 1.000 persoonsjaren voor het gegeven eindpunt voor alle deelnemers binnen elke groep die risico lopen op het eindpunt. De periode voor het verzamelen van gevallen van COVID-19 loopt vanaf 7 dagen na dosis 2 tot het einde van de bewakingsperiode.
d. n2 = aantal deelnemers die risico lopen op het eindpunt.
e. Het tweezijdige 95%-betrouwbaarheidsinterval (BI) voor de werkzaamheid van het vaccin is afgeleid op basis van de voor de bewakingsperiode aangepaste Clopper-Pearson-methode.
f. Omvatte bevestigde gevallen bij deelnemers van 12 tot en met 15 jaar: 0 in de groep met het COVID-19-mRNA-vaccin; 16 in de placebogroep.

In de periode waarin de variant van het Wuhan-/wildtype en de alfa-variant de belangrijkste stammen waren die circuleerden, bedroeg in de bijgewerkte werkzaamheidsanalyse de werkzaamheid van het COVID-19-mRNA-vaccin voor preventie van het eerste optreden van COVID-19 vanaf 7 dagen na dosis 2, vergeleken met placebo, 91,1% (95%-BI van 88,8% tot 93,0%) bij deelnemers in de evalueerbare populatie voor de werkzaamheid met of zonder bewijs van eerdere infectie met SARS-CoV-2.

Bovendien toonden de bijgewerkte werkzaamheidsanalyses volgens subgroep vergelijkbare puntschattingen voor de werkzaamheid aan voor alle groepen van geslacht, etnische afkomst, geografie en deelnemers met medische comorbiditeiten en obesitas die gepaard gaan met een hoog risico op ernstige COVID-19.

Werkzaamheid tegen ernstige COVID-19
Bijgewerkte werkzaamheidsanalyses van secundaire werkzaamheidseindpunten ondersteunden het voordeel van het COVID-19-mRNA-vaccin voor preventie van ernstige COVID-19.

Vanaf 13 maart 2021 wordt werkzaamheid van het vaccin tegen ernstige COVID-19 uitsluitend gegeven voor deelnemers met of zonder eerdere infectie met SARS-CoV-2 (tabel 4), omdat het aantal gevallen van COVID-19 bij deelnemers zonder eerdere infectie met SARS-CoV-2 hetzelfde was als dat bij deelnemers met of zonder eerdere infectie met SARS-CoV-2 bij zowel de groep met het COVID-19-mRNA-vaccin als de placebogroep.

Tabel 4. Werkzaamheid van het vaccin – eerste optreden van ernstige COVID-19 bij deelnemers met of zonder eerdere SARS-CoV-2-infectie volgens definitie van de Food and Drug Administration (FDA)* na dosis 1 of vanaf 7 dagen na dosis 2 in de placebogecontroleerde follow-up

	COVID-19-mRNA-vaccin Gevallen n1[a] Bewakingsperiode (n2[b])	**Placebo Gevallen n1[a] Bewakingsperiode (n2[b])**	**Werkzaamheid van vaccin % (95%-BI[c])**
Na dosis 1[d]	1 8,439[e] (22.505)	30 8,288[e] (22.435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 dagen na dosis 2[f]	1 6,522[g] (21.649)	21 6,404[g] (21.730)	95,3 (70,9; 99,9)

Opmerking: Bevestigde gevallen werden bepaald met behulp van *Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction* (RT-PCR); ten minste 1 symptoom stemde overeen met COVID-19 (symptomen waren: koorts; nieuwe of toegenomen hoest; nieuwe of toegenomen kortademigheid; koude rillingen; nieuwe of toegenomen spierpijn; nieuw verlies van smaakzin of reukzin; keelpijn; diarree; braken).
* Ernstige ziekte van COVID-19 zoals gedefinieerd door de FDA is bevestigde COVID-19 en aanwezigheid van ten minste 1 van de volgende:

- klinische tekenen in rusttoestand die duiden op een ernstige systemische ziekte (ademhalingsritme ≥ 30 ademhalingen per minuut, hartslag ≥ 125 slagen per minuut, zuurstofsaturatie ≤ 93% bij kamerlucht op zeeniveau, of verhouding van partiële druk van arteriële zuurstof ten opzichte van fractionele geïnspireerde zuurstof < 300 mmHg);
- ademhalingsfalen (gedefinieerd als noodzaak van high-flow zuurstof, niet-invasieve beademing, kunstmatige beademing of extracorporele membraanoxygenatie [ECMO]);
- bewijs van shock (systolische bloeddruk < 90 mmHg, diastolische bloeddruk < 60 mmHg of noodzaak van vasopressoren);
- significante acute nier-, lever- of neurologische disfunctie;
- opname op een intensivecareafdeling;
- overlijden.

a. n1 = aantal deelnemers die voldoen aan de definitie voor het eindpunt.
b. n2 = aantal deelnemers die risico lopen op het eindpunt.
c. Het tweezijdige betrouwbaarheidsinterval (BI) voor de werkzaamheid van het vaccin is afgeleid op basis van de voor de bewakingsperiode aangepaste Clopper-Pearson-methode.
d. Werkzaamheid beoordeeld op basis van de gehele beschikbare populatie voor de werkzaamheid van dosis 1 (aangepaste *intention-to-treat*) die bestond uit alle gerandomiseerde deelnemers die ten minste 1 dosis van het onderzoeksmiddel hadden gekregen.
e. Totale bewakingsperiode in 1.000 persoonsjaren voor het gegeven eindpunt voor alle deelnemers binnen elke groep die risico lopen op het eindpunt. De periode voor het verzamelen van gevallen van COVID-19 loopt vanaf dosis 1 tot het einde van de bewakingsperiode.
f. Werkzaamheid beoordeeld op basis van de evalueerbare populatie voor de werkzaamheid (7 dagen) die bestond uit alle in aanmerking komende, gerandomiseerde deelnemers die alle doses van het onderzoeksmiddel hadden gekregen, zoals gerandomiseerd binnen de vooraf vastgelegde marge, en die volgens de clinicus geen andere belangrijke afwijkingen van het protocol hadden.
g. Totale bewakingsperiode in 1.000 persoonsjaren voor het gegeven eindpunt voor alle deelnemers binnen elke groep die risico lopen op het eindpunt. De periode voor het verzamelen van gevallen van COVID-19 loopt vanaf 7 dagen na dosis 2 tot het einde van de bewakingsperiode.

Werkzaamheid en immunogeniciteit bij adolescenten van 12 tot 15 jaar – na 2 doses
In een initiële analyse van onderzoek 2 bij adolescenten van 12 tot 15 jaar (met een mediane follow-upduur van > 2 maanden na dosis 2) zonder bewijs van eerdere infectie waren er geen gevallen bij de 1.005 deelnemers die het vaccin kregen en waren er 16 gevallen van de 978 die placebo kregen. De puntschatting voor de werkzaamheid is 100% (95%-betrouwbaarheidsinterval 75,3; 100,0). Bij deelnemers met of zonder bewijs van eerdere infectie waren er 0 gevallen bij de 1.119 die het vaccin kregen en 18 gevallen bij de 1.110 deelnemers die placebo kregen. Ook dit duidt erop dat de puntschatting voor de werkzaamheid 100% is (95%-betrouwbaarheidsinterval 78,1; 100,0).

De bijgewerkte werkzaamheidsanalyses werden uitgevoerd met aanvullende bevestigde COVID-19-gevallen die waren ontstaan tijdens de geblindeerde, placebogecontroleerde follow-upperiode die liep tot 6 maanden na dosis 2, in de werkzaamheidspopulatie.

In de bijgewerkte werkzaamheidsanalyse van onderzoek 2, bij adolescenten van 12 tot en met 15 jaar zonder tekenen van eerdere infectie, kwamen geen gevallen voor onder de 1.057 deelnemers die het vaccin hadden gekregen en 28 gevallen onder de 1.030 die placebo hadden gekregen. De puntschatting voor de werkzaamheid is 100% (95%-betrouwbaarheidsinterval 86,8; 100,0) in de periode waarin de alfa-variant de belangrijkste stam was die circuleerde. Bij deelnemers met of zonder tekenen van eerdere infectie kwamen 0 gevallen voor onder de 1.119 deelnemers die het vaccin hadden gekregen en 30 gevallen onder de 1.109 deelnemers die placebo hadden gekregen. Dit geeft ook aan dat de puntschatting voor de werkzaamheid 100% is (95%-betrouwbaarheidsinterval 87,5; 100,0).

In onderzoek 2 werd 1 maand na dosis 2 een analyse van neutraliserende titers voor SARS-CoV-2 uitgevoerd bij een willekeurig geselecteerde subgroep van deelnemers voor wie er geen serologisch of virologisch bewijs was van een doorgemaakte SARS-CoV-2-infectie tot en met 1 maand na dosis 2, waarbij de respons bij adolescenten van 12 tot 15 jaar oud (n = 190) werd vergeleken met de respons bij deelnemers van 16 tot 25 jaar oud (n = 170).

De verhouding van de geometrisch gemiddelde titers (GMT) bij de leeftijdsgroep van 12 tot 15 jaar tot de leeftijdsgroep van 16 tot 25 jaar was 1,76, met een 2-zijdig 95%-BI van 1,47 tot 2,10. Daarom is voldaan aan het criterium van de 1,5-voudige niet-inferioriteit aangezien de onderste grens van het 2-zijdig 95%-BI voor de geometrisch gemiddelde ratio (GMR) > 0,67 was.

Werkzaamheid en immunogeniciteit bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar (d.w.z. van 5 tot jonger dan 12 jaar) – na 2 doses
Onderzoek 3 is een fase 1/2/3-onderzoek dat bestond uit een open-label, dosisbepalend deel voor het vaccin (fase 1) en een multicenter, multinationaal, gerandomiseerd, placebogecontroleerd (met fysiologische zoutoplossing), waarnemergeblindeerd deel naar de werkzaamheid (fase 2/3) waarin deelnemers van 5 tot en met 11 jaar werden opgenomen. De meerderheid (94,4%) van de deelnemers die gerandomiseerd werden naar ontvangst van het vaccin, ontving de tweede dosis 19 dagen tot 23 dagen na dosis 1.

Initiële beschrijvende werkzaamheidsresultaten van het vaccin bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar zonder bewijs van eerdere infectie met SARS-CoV-2 worden gegeven in tabel 5. Bij deelnemers met bewijs van eerdere infectie met SARS-CoV-2 zijn er geen gevallen van COVID-19 waargenomen in de vaccingroep of in de placebogroep.

Tabel 5. Werkzaamheid van het vaccin – eerste optreden van COVID-19 vanaf 7 dagen na dosis 2: zonder bewijs van infectie vóór 7 dagen na dosis 2 – fase 2/3 –evalueerbare populatie van kinderen van 5 tot en met 11 jaar voor werkzaamheid

Eerste optreden van COVID-19 vanaf 7 dagen na dosis 2 bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar zonder bewijs van eerdere infectie met SARS-CoV-2*			
	COVID-19-mRNA-vaccin 10 microgram/dosis N[a] = 1.305 Gevallen n1[b] Bewakingsperiode[c] (n2[d])	**Placebo N[a] = 663 Gevallen n1[b] Bewakingsperiode[c] (n2[d])**	**Werkzaamheid van vaccin % (95%-BI)**
Kinderen van 5 tot en met 11 jaar	3 0,322 (1.273)	16 0,159 (637)	90,7 (67,7; 98,3)

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

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

a. N = aantal deelnemers in de gespecificeerde groep.
b. n1 = aantal deelnemers die voldoen aan de definitie voor het eindpunt.
c. Totale bewakingsperiode in 1.000 persoonsjaren voor het gegeven eindpunt voor alle deelnemers binnen elke groep die risico lopen op het eindpunt. De periode voor het verzamelen van gevallen van COVID-19 loopt vanaf 7 dagen na dosis 2 tot het einde van de bewakingsperiode.
d. n2 = aantal deelnemers die risico lopen op het eindpunt.

Een vooraf gespecificeerde, door hypothese gestuurde analyse van de werkzaamheid is uitgevoerd met aanvullende, bevestigde gevallen van COVID-19 die zijn verzameld tijdens de geblindeerde, placebogecontroleerde follow-up; ze geven bij de populatie voor de werkzaamheid een periode tot 6 maanden na dosis 2 weer.

In de werkzaamheidsanalyse van onderzoek 3, bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar zonder tekenen van eerdere infectie, waren er 10 gevallen onder de 2.703 deelnemers die het vaccin hadden gekregen en 42 gevallen onder de 1.348 die placebo hadden gekregen. De puntschatting voor de werkzaamheid is 88,2% (95%-betrouwbaarheidsinterval 76,2; 94,7) in de periode waarin de delta-variant de belangrijkste stam was die circuleerde. Bij deelnemers met of zonder tekenen van eerdere infectie waren er 12 gevallen onder de 3.018 deelnemers die het vaccin hadden gekregen en 42 gevallen onder de 1.511 deelnemers die placebo hadden gekregen. De puntschatting voor de werkzaamheid is 85,7% (95%-betrouwbaarheidsinterval 72,4; 93,2).

In onderzoek 3 toonde een analyse van 50% neutraliserende titers (NT50) voor SARS-CoV-2 1 maand na dosis 2 bij een willekeurig geselecteerde subgroep van deelnemers effectiviteit aan door immuunoverbrugging van immuunresponsen. Daarbij werden kinderen van 5 tot en met 11 jaar (d.w.z. van 5 tot jonger dan 12 jaar) in het fase 2/3-gedeelte van onderzoek 3 vergeleken met deelnemers van 16 tot 25 jaar in het fase 2/3-deel van onderzoek 2 voor wie er geen serologisch of virologisch bewijs was van een doorgemaakte SARS-CoV-2-infectie tot en met 1 maand na dosis 2, waarbij voldaan werd aan de vooraf gespecificeerde criteria voor immuunoverbrugging voor zowel geometrisch gemiddelde ratio (GMR) als verschil in serologische respons. De serologische respons werd gedefinieerd als het bereiken van een ten minste 4-voudige stijging van NT50 voor SARS-CoV-2 ten opzichte van de uitgangssituatie (vóór dosis 1).

De GMR van de NT50 voor SARS-CoV-2 1 maand na dosis 2 bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar (d.w.z. van 5 tot jonger dan 12 jaar) ten opzichte van die bij jongvolwassenen van 16 tot 25 jaar was 1,04 (2-zijdig 95%-BI: 0,93; 1,18). Bij deelnemers zonder bewijs van eerdere infectie met SARS-CoV-2 tot 1 maand na dosis 2 had 99,2% van de kinderen van 5 tot en met 11 jaar en 99,2%

van de deelnemers van 16 tot 25 jaar 1 maand na dosis 2 een serologische respons. Het verschil in percentages van deelnemers met een serologische respons tussen de 2 leeftijdsgroepen (kinderen – jongvolwassenen) was 0,0% (2-zijdig 95%-BI: -2,0%; 2,2%). Deze informatie wordt gegeven in tabel 6.

Tabel 6. Samenvatting van geometrisch gemiddelde ratio voor 50% neutraliserende titer en verschil in percentages van deelnemers met serologische respons – vergelijking van kinderen van 5 tot en met 11 jaar (onderzoek 3) met deelnemers van 16 tot 25 jaar (onderzoek 2) – deelnemers zonder bewijs van infectie tot 1 maand na dosis 2 – subgroep met immuunoverbrugging – fase 2/3 – evalueerbare populatie voor immunogeniciteit

		COVID-19-mRNA-vaccin			
		10 microgram/dosis 5 tot 11 jaar N[a] = 264	30 microgram/dosis 16 tot 25 jaar N[a] = 253	5 tot en met 11 jaar/ 16 tot 25 jaar	
	Tijdpunt[b]	GMT[c] (95%-BI[c])	GMT[c] (95%-BI[c])	GMR[d] (95%-BI[d])	Doelstelling bereikt voor immuun-overbrugging[e] (J/N)
Geometrisch gemiddelde voor 50% neutralise-rende titer[f] (GMT[c])	1 maand na dosis 2	1.197,6 (1.106,1; 1.296,6)	1.146,5 (1.045,5; 1.257,2)	1,04 (0,93; 1,18)	J
	Tijdpunt[b]	n[g] (%) (95%-BI[h])	n[g] (%) (95%-BI[h])	Verschil %[i] (95%-BI[j])	Doelstelling bereikt voor immuun-overbrugging[k] (J/N)
Percentage serologische respons (%) voor 50% neutralise-rende titer[f]	1 maand na dosis 2	262 (99,2) (97,3; 99,9)	251 (99,2) (97,2; 99,9)	0,0 (-2,0; 2,2)	J

Afkortingen: BI = betrouwbaarheidsinterval; GMR = geometrisch gemiddelde ratio; GMT = geometrisch gemiddelde titer; LLOQ = *lower limit of quantitation* (onderste grens van kwantificatie); NAAT = nucleïnezuuramplificatietest; NT50 = 50% neutraliserende titer; SARS-CoV-2 = *severe acute respiratory syndrome*-coronavirus 2.

Opmerking: Deelnemers die geen serologisch of virologisch bewijs (tot 1 maand na de bloedafname na dosis 2) van eerdere SARS-CoV-2-infectie hadden (d.w.z. [serum-]negatief voor N-bindende antistof bij het bezoek van dosis 1 en 1 maand na dosis 2, SARS-CoV-2 niet gedetecteerd met behulp van NAAT [neusswab] bij de bezoeken van dosis 1 en dosis 2, bij ieder ongepland bezoek tot 1 maand na de bloedafname na dosis 2 een negatieve NAAT (neusswab) en geen medische voorgeschiedenis van COVID-19 hadden, werden in de analyse opgenomen.

Opmerking: Serologische respons wordt gedefinieerd als het bereiken van een ≥ 4-voudige stijging ten opzichte van de uitgangssituatie (vóór dosis 1). Als de meting in de uitgangssituatie lager is dan de LLOQ, wordt een testresultaat van ≥ 4 × LLOQ na vaccinatie beschouwd als een serologische respons.

a. N = aantal deelnemers met geldige en vastgestelde testresultaten vóór vaccinatie en 1 maand na dosis 2. Deze waarden zijn ook de noemers die worden gebruikt bij de procentuele berekeningen voor percentages van serologische respons.
b. In het protocol gespecificeerd tijdstip voor bloedafname.
c. GMT's en 2-zijdige 95%-BI's zijn berekend door middel van de machtsverheffing van de gemiddelde logaritme van de titers en de overeenkomstige BI's (gebaseerd op de t-distributie van Student). Testresultaten lager dan de LLOQ werden vastgelegd op 0,5 × LLOQ.

d. GMR's en 2-zijdige 95%-BI's zijn berekend door de machtsverheffing van het gemiddelde verschil in de logaritmen van de titers (5 tot en met 11 jaar min 16 tot 25 jaar) en de overeenkomstige BI's (gebaseerd op de t-distributie van Student).
e. Immuunoverbrugging, gebaseerd op de GMT, wordt verklaard als de ondergrens van het 2-zijdige 95%-BI voor de GMR groter is dan 0,67 en de puntschatting van de GMR ≥ 0,8 is.
f. NT50 voor SARS-CoV-2 werd bepaald met behulp van de *mNeonGreen Virus Microneutralization Assay* voor SARS-CoV-2. De test maakt gebruik van een fluorescent reportervirus afkomstig van de USA_WA1/2020-stam en virusneutralisatie wordt afgelezen op monolagen van Vero-cellen. Het monster met NT50 wordt gedefinieerd als de omgekeerde serumverdunning waarbij 50% van het virus wordt geneutraliseerd.
g. n = aantal deelnemers met serologische respons, gebaseerd op NT50 1 maand na dosis 2.
h. Exact 2-zijdig BI, gebaseerd op de Clopper-Pearson-methode.
i. Verschil in aantallen, uitgedrukt in procenten (5 tot en met 11 jaar min 16 tot 25 jaar).
j. 2-zijdig BI, gebaseerd op de Miettinen-Nurminen-methode voor het verschil in aantallen, uitgedrukt in procenten.
k. Immuunoverbrugging, gebaseerd op percentage serologische respons, wordt verklaard als de ondergrens van het 2-zijdige 95%-BI voor het verschil in serologische respons groter is dan -10,0%.

Immunogeniciteit bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar (d.w.z. van 5 tot jonger dan 12 jaar) – na een boosterdosis

Een boosterdosis van Comirnaty werd gegeven aan 401 willekeurig geselecteerde deelnemers van onderzoek 3. De effectiviteit van een boosterdosis voor de leeftijd van 5 tot en met 11 jaar is afgeleid van de immunogeniciteit. De immunogeniciteit daarvan werd beoordeeld met NT50 tegen de referentiestam SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020). Analyses van NT50 1 maand na de boosterdosis, vergeleken met voorafgaand aan de boosterdosis, toonden een aanzienlijke stijging van GMT's aan bij personen van 5 tot en met 11 jaar die geen serologisch of virologisch bewijs van eerdere SARS-CoV-2-infectie hadden tot en met 1 maand na dosis 2 en de boosterdosis. Deze analyse wordt samengevat in tabel 7.

Tabel 7. Samenvatting van geometrisch gemiddelde titers – NT50 – deelnemers zonder bewijs van infectie – fase 2/3 – immunogeniciteitsgroep – 5 tot en met 11 jaar oud – evalueerbare immunogeniciteitspopulatie

	Tijdpunt voor bloedafname[a]		
Test	**1 maand na boosterdosis (n[b]=67)** **GMT[c] (95%-BI[c])**	**1 maand na dosis 2 (n[b]=96)** **GMT[c] (95%-BI[c])**	**1 maand na boosterdosis/ 1 maand na dosis 2** **GMR[d] (95%-BI[d])**
Neutralisatietest voor SARS-CoV-2 – NT50 (titer)	2.720,9 (2.280,1; 3.247,0)	1.253,9 (1.116,0; 1.408,9)	2,17 (1,76; 2,68)

Afkortingen: BI = betrouwbaarheidsinterval; GMR = geometrisch gemiddelde ratio; GMT = geometrisch gemiddelde titer; LLOQ = *lower limit of quantitation* (onderste grens van kwantificatie); NT50 = 50% neutraliserende titer; SARS-CoV-2 = *severe acute respiratory syndrome*-coronavirus 2.
a. In het protocol gespecificeerd tijdpunt voor bloedafname.
b. n = aantal deelnemers met geldige en vastgestelde testresultaten voor de gespecificeerde test bij de vermelde dosis/het vermelde tijdpunt voor bloedafname.
c. GMT's en 2-zijdige 95%-BI's zijn berekend door middel van de machtsverheffing van de gemiddelde logaritme van de titers en de overeenkomstige BI's (gebaseerd op de t-distributie van Student). Testresultaten lager dan de LLOQ werden vastgelegd op 0,5 × LLOQ.
d. GMR's en 2-zijdige 95%-BI's zijn berekend door de machtsverheffing van het gemiddelde verschil in de logaritmen van de titers (1 maand na de boosterdosis min 1 maand na dosis 2) en het overeenstemmende BI (gebaseerd op de t-distributie van Student).

Pediatrische patiënten

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Niet van toepassing.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

Algemene toxiciteit

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

Genotoxiciteit/carcinogeniciteit

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

Reproductietoxiciteit

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

((4-hydroxybutyl)azaandiyl)bis(hexaan-6,1-diyl)bis(2-hexyldecanoaat) (ALC-0315)
2-[(polyethyleenglycol)-2000]-N,N-ditetradecylacetamide (ALC-0159)
1,2-distearoyl-sn-glycero-3-fosfocholine (DSPC)
Cholesterol
Trometamol
Trometamolhydrochloride
Sucrose
Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacons

Het vaccin wordt bevroren bij -90 °C tot -60 °C ontvangen.
Bevroren vaccin kan na ontvangst bij -90 °C tot -60 °C of bij 2 °C tot 8 °C worden bewaard.

2 jaar indien bewaard bij -90 °C tot -60 °C.
Binnen de houdbaarheid van 2 jaar kunnen de ontdooide (eerder bevroren) injectieflacons gedurende maximaal 10 weken worden bewaard tussen 2 °C en 8 °C.

Ontdooiingsprocedure
Wanneer het vaccin bevroren bij -90 °C tot -60 °C wordt bewaard, kunnen verpakkingen met 10 injectieflacons gedurende 4 uur worden ontdooid bij 2 °C tot 8 °C of kunnen afzonderlijke injectieflacons gedurende 30 minuten worden ontdooid bij kamertemperatuur (maximaal 30 °C).

Ontdooide (eerder bevroren) injectieflacons
Bewaring en transport gedurende 10 weken bij 2 °C tot 8 °C binnen de houdbaarheid van 2 jaar.

- Wanneer het vaccin naar een bewaring bij 2 °C tot 8 °C wordt verplaatst, moet op de omdoos de bijgewerkte houdbaarheidsdatum worden genoteerd en moet het vaccin vóór de bijgewerkte houdbaarheidsdatum worden gebruikt of dan worden weggegooid. De oorspronkelijke houdbaarheidsdatum moet worden doorgestreept.
- Als het vaccin bij 2 °C tot 8 °C wordt ontvangen, moet het bij 2 °C tot 8 °C worden bewaard. De houdbaarheidsdatum op de omdoos moet zijn bijgewerkt, zodat deze de gekoelde houdbaarheidsdatum weergeeft, en de oorspronkelijke houdbaarheidsdatum moet zijn doorgestreept.

Vóór gebruik kunnen de ongeopende injectieflacons maximaal 12 uur bij temperaturen tussen 8 °C en 30 °C worden bewaard.
Ontdooide injectieflacons kunnen bij kamerlichtcondities worden gehanteerd.

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

Afhandeling van temperatuurafwijkingen tijdens gekoelde bewaring

- Stabiliteitsgegevens duiden erop dat de ongeopende injectieflacon geschikt blijft voor gebruik gedurende maximaal 10 weken indien bewaard bij temperaturen van -2 °C tot +2 °C, en binnen de bewaarperiode van 10 weken tussen 2 °C en 8 °C.
- Stabiliteitsgegevens duiden erop dat de injectieflacon maximaal 24 uur kan worden bewaard bij temperaturen van 8 °C tot 30 °C, inclusief de maximaal 12 uur na de eerste keer te zijn aangeprikt.

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

Verdund geneesmiddel

Na verdunning met natriumchlorideoplossing (9 mg/ml; 0,9%) voor injectie zijn chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik aangetoond gedurende 12 uur bij 2 °C tot 30 °C, inclusief een transporttijd van maximaal 6 uur. Vanuit microbiologisch standpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt, tenzij de methode voor verdunning het risico op microbiële verontreiniging uitsluit. Als het niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn bij gebruik de bewaartijden en -condities de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de vriezer bij -90 °C tot -60 °C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.
Tijdens bewaring moet blootstelling aan kamerlicht tot een minimum worden beperkt en moet blootstelling aan direct zonlicht en ultraviolet licht worden vermeden.

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

1,3 ml concentraat voor dispersie in een heldere injectieflacon voor meervoudige dosering (type I-glas) van 2 ml met een stop (synthetisch broombutylrubber) en een oranje plastic flip-offdop met aluminium verzegeling. Elke injectieflacon bevat 10 doses; zie rubriek 6.6.

Verpakkingsgrootten: 10 injectieflacons of 195 injectieflacons

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Instructies voor hanteren vóór gebruik

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

- **Controleer** of de injectieflacon een **oranje plastic dop** heeft en of de **productnaam Comirnaty 10 microgram/dosis concentraat voor dispersie voor injectie** is (kinderen van 5 tot en met 11 jaar).
- Als de injectieflacon een andere productnaam vermeldt op het etiket, raadpleeg dan de Samenvatting van de productkenmerken voor die formulering.
- Als de injectieflacon bevroren wordt bewaard, moet de inhoud vóór gebruik worden ontdooid. Breng bevroren injectieflacons over naar een omgeving van 2 °C tot 8 °C om te ontdooien; het kan 4 uur duren om een verpakking met 10 injectieflacons te ontdooien. Zorg ervoor dat de injectieflacons vóór gebruik volledig zijn ontdooid.
- Wanneer de injectieflacons naar bewaring bij 2 °C tot 8 °C worden verplaatst, moet de houdbaarheidsdatum op de doos worden bijgewerkt.
- Ongeopende injectieflacons kunnen **maximaal 10 weken bij 2 °C tot 8 °C worden bewaard**; de gedrukte uiterste houdbaarheidsdatum (EXP) mag niet worden overschreden.
- Als alternatief kunnen afzonderlijke, bevroren injectieflacons gedurende 30 minuten bij temperaturen tot 30 °C worden ontdooid.
- Vóór gebruik kan de ongeopende injectieflacon maximaal 12 uur bij een temperatuur tot 30 °C worden bewaard. Ontdooide injectieflacons kunnen bij kamerlichtcondities worden gehanteerd.

Verdunnen

- Laat de ontdooide injectieflacon op kamertemperatuur komen en keer de injectieflacon voorafgaand aan verdunning voorzichtig 10 maal om. Niet schudden.
- Vóór verdunning kan de ontdooide dispersie witte tot gebroken witte, ondoorzichtige, amorfe deeltjes bevatten.
- Verdun het ontdooide vaccin in zijn oorspronkelijke injectieflacon met **1,3 ml natriumchlorideoplossing (9 mg/ml; 0,9%) voor injectie** met behulp van een naald van 21 gauge of dunner en aseptische technieken.
- Maak, alvorens de naald te verwijderen uit de stop van de injectieflacon, de druk in de injectieflacon gelijk door 1,3 ml lucht op te trekken in de lege spuit voor verdunningsmiddel.
- Keer de verdunde dispersie voorzichtig 10 maal om. Niet schudden.

- Het verdunde vaccin moet een witte tot gebroken witte dispersie zijn waarin geen deeltjes zichtbaar zijn. Gebruik het verdunde vaccin niet als er vreemde deeltjes aanwezig zijn of als er sprake is van verkleuring.
- Noteer na verdunning op de injectieflacons de **betreffende datum en het betreffende tijdstip voor weggooien**.
- Bewaar ze **na verdunning** bij 2 °C tot 30 °C en gebruik ze binnen **12 uur**.
- Vries de verdunde dispersie niet in en schud er niet mee. Laat de verdunde dispersie, indien gekoeld, vóór gebruik op kamertemperatuur komen.

Bereiden van doses van 0,2 ml

- Na verdunning bevat de injectieflacon 2,6 ml, waaruit 10 doses van 0,2 ml kunnen worden opgetrokken.
- Reinig op aseptische wijze de stop van de injectieflacon met een antiseptisch doekje voor eenmalig gebruik.
- Trek 0,2 ml Comirnaty op voor kinderen van 5 tot en met 11 jaar.
  Gebruik **spuiten en/of naalden met een kleine dode ruimte** om 10 doses uit een enkele injectieflacon te kunnen optrekken. De dode ruimte van de combinatie van spuit en naald mag maximaal 35 microliter zijn. Als standaardspuiten en -naalden worden gebruikt, is er mogelijk niet voldoende volume om tien doses uit een enkele injectieflacon op te trekken.
- Elke dosis moet 0,2 ml vaccin bevatten.
- Gooi de injectieflacon en het overblijvende volume weg als de hoeveelheid vaccin die in de injectieflacon overblijft, geen volledige dosis van 0,2 ml kan opleveren.
- Gooi ongebruikt vaccin binnen 12 uur na verdunning weg.

Verwijderen

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

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

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

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

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

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21 december 2020
Datum van laatste verlenging: 10 oktober 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

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

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

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Comirnaty 3 microgram/dosis concentraat voor dispersie voor injectie
COVID-19-mRNA-vaccin

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Eén injectieflacon (0,4 ml) bevat na verdunning 10 doses van 0,2 ml; zie rubriek 4.2 en 6.6.

Eén dosis (0,2 ml) bevat 3 microgram tozinameran, een COVID-19-mRNA-vaccin (nucleoside-gemodificeerd, ingebed in lipidenanodeeltjes).

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

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

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

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Comirnaty 3 microgram/dosis concentraat voor dispersie voor injectie is geïndiceerd voor actieve immunisatie bij zuigelingen en kinderen van 6 maanden tot en met 4 jaar ter preventie van COVID-19 die wordt veroorzaakt door SARS-CoV-2.

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Zuigelingen en kinderen van 6 maanden tot en met 4 jaar zonder voorgeschiedenis van voltooiing van een primaire kuur tegen COVID-19 of een eerdere infectie met SARS-CoV-2
Na verdunning wordt Comirnaty 3 microgram/dosis intramusculair toegediend als een primaire kuur van 3 doses (van elk 0,2 ml). Het wordt aanbevolen de tweede dosis 3 weken na de eerste dosis toe te dienen, gevolgd door een derde dosis die ten minste 8 weken na de tweede dosis moet worden toegediend (zie rubriek 4.4 en 5.1).

Als een kind 5 jaar wordt tussen zijn/haar doses van de primaire kuur, moet hij/zij de primaire kuur voltooien met hetzelfde dosisniveau van 3 microgram.

Zuigelingen en kinderen van 6 maanden tot en met 4 jaar met een voorgeschiedenis van voltooiing van een primaire kuur tegen COVID-19 of een eerdere infectie met SARS-CoV-2
Na verdunning wordt Comirnaty 3 microgram/dosis intramusculair toegediend als een enkele dosis van 0,2 ml voor zuigelingen en kinderen van 6 maanden tot en met 4 jaar.

Voor personen die eerder zijn gevaccineerd met een COVID-19-vaccin moet Comirnaty ten minste 3 maanden na de meest recente dosis van een COVID-19-vaccin worden toegediend.

Ernstig immuungecompromitteerde personen van 6 maanden tot en met 4 jaar
Bij personen die ernstig immuungecompromitteerd zijn, kunnen aanvullende doses worden toegediend in overeenstemming met de nationale aanbevelingen (zie rubriek 4.4).

Onderlinge uitwisselbaarheid
De primaire kuur bestaat uit ofwel Comirnaty, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 of Comirnaty Omicron XBB.1.5 (of een combinatie), maar mag niet meer zijn dan het totale aantal doses dat vereist is als primaire kuur. De primaire kuur mag slechts eenmaal worden toegediend.

De onderlinge uitwisselbaarheid van Comirnaty met COVID-19-vaccins van andere fabrikanten is niet vastgesteld.

Pediatrische patiënten
Er zijn pediatrische formuleringen beschikbaar voor kinderen van 5 tot en met 11 jaar. Raadpleeg voor details de Samenvatting van de productkenmerken voor andere formuleringen.

De veiligheid en werkzaamheid van het vaccin bij zuigelingen jonger dan 6 maanden zijn nog niet vastgesteld.

Wijze van toediening

Comirnaty 3 microgram/dosis concentraat voor dispersie voor injectie moet na verdunning intramusculair worden toegediend (zie rubriek 6.6).

Na verdunning bevatten de injectieflacons van Comirnaty 10 vaccindoses van 0,2 ml. Om 10 doses uit een enkele injectieflacon te kunnen optrekken, moeten spuiten en/of naalden met een kleine dode ruimte worden gebruikt. De dode ruimte van de combinatie van spuit en naald mag maximaal 35 microliter zijn. Als standaardspuiten en -naalden worden gebruikt, is er mogelijk niet voldoende volume om 10 doses uit een enkele injectieflacon op te trekken. Ongeacht het type spuit en naald:

- Elke dosis moet 0,2 ml vaccin bevatten.
- Als de hoeveelheid vaccin die in de injectieflacon overblijft geen volledige dosis van 0,2 ml kan opleveren, moeten de injectieflacon en het overblijvende volume worden weggegooid.
- Overblijvend vaccin van meerdere injectieflacons mag niet worden samengevoegd.

Bij zuigelingen van 6 maanden tot jonger dan 12 maanden is de aanbevolen plaats van injectie het anterolaterale deel van het bovenbeen. Bij personen van 1 jaar en ouder is de aanbevolen plaats van injectie het anterolaterale deel van het bovenbeen, of de deltaspier.

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

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

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

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

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

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

Algemene aanbevelingen

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

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

Myocarditis en pericarditis
Er is een verhoogd risico op myocarditis en pericarditis na vaccinatie met Comirnaty. Deze aandoeningen kunnen binnen enkele dagen na vaccinatie optreden en deden zich voornamelijk voor binnen 14 dagen. Ze werden vaker waargenomen na de tweede vaccinatie, en vaker bij jongens en jonge mannen (zie rubriek 4.8). De beschikbare gegevens wijzen erop dat de meeste gevallen herstellen. In sommige gevallen was ondersteuning op de intensive care nodig en er zijn fatale gevallen waargenomen.

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg moeten alert zijn op de tekenen en symptomen van myocarditis en pericarditis. Gevaccineerde personen (waaronder ouders of zorgverleners) moeten worden geïnstrueerd om onmiddellijk medische hulp in te roepen indien zij symptomen ontwikkelen die wijzen op myocarditis of pericarditis zoals (acute en aanhoudende) pijn op de borst, kortademigheid of hartkloppingen na vaccinatie.

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg moeten de richtlijnen en/of specialisten raadplegen om deze aandoening te diagnosticeren en te behandelen.

Angstgerelateerde reacties
Angstgerelateerde reacties, waaronder vasovagale reacties (syncope), hyperventilatie of stressgerelateerde reacties (bijvoorbeeld duizeligheid, hartkloppingen, versnelde hartslag, veranderingen in bloeddruk, paresthesie, hypo-esthesie en zweten), kunnen zich in verband met het vaccinatieproces zelf voordoen. Stressgerelateerde reacties zijn tijdelijk van aard en verdwijnen vanzelf. Personen moeten worden geadviseerd dat ze de vaccinatieverlener van de symptomen op de hoogte moeten stellen voor evaluatie. Het is belangrijk dat voorzorgen worden genomen om letsel als gevolg van flauwvallen te voorkomen.

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

Trombocytopenie en stollingsstoornissen
Zoals met andere intramusculaire injecties is voorzichtigheid geboden bij toediening van het vaccin bij personen die met anticoagulantia worden behandeld of personen met trombocytopenie of een

stollingsstoornis (zoals hemofilie), omdat zich bij deze personen een bloeding of blauwe plek kan voordoen na een intramusculaire toediening.

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

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

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Comirnaty 3 microgram/dosis concentraat voor dispersie voor injectie is niet bestemd voor personen ouder dan 5 jaar.

Raadpleeg voor details over het gebruik bij personen ouder dan 5 jaar de Samenvatting van de productkenmerken voor andere formuleringen.

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

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

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Zuigelingen van 6 tot en met 23 maanden – na 3 doses
In een analyse van onderzoek 3 (fase 2/3) waren 2.176 zuigelingen (1.458 Comirnaty 3 mcg en 718 placebo) van 6 tot en met 23 maanden opgenomen. Op basis van gegevens in de geblindeerde, placebogecontroleerde follow-upperiode tot en met de afsluitende datum van 28 februari 2023 werden 720 zuigelingen van 6 tot en met 23 maanden die een primaire kuur van 3 doses kregen (483 Comirnaty 3 mcg en 237 placebo), na de derde dosis gedurende een mediaan van 1,7 maanden gevolgd.

De meest voorkomende bijwerkingen bij zuigelingen van 6 tot en met 23 maanden die een dosis van de primaire kuur hadden gekregen, waren prikkelbaarheid (> 60%), sufheid (> 40%), verminderde eetlust (> 30%), injectieplaatsgevoeligheid (> 20%), injectieplaatsroodheid en koorts (> 10%).

Kinderen van 2 tot en met 4 jaar – na 3 doses
In een analyse van onderzoek 3 (fase 2/3) waren 3.541 kinderen (2.368 Comirnaty 3 mcg en 1.173 placebo) van 2 tot en met 4 jaar opgenomen. Op basis van gegevens in de geblindeerde, placebogecontroleerde follow-upperiode tot en met de afsluitende datum van 28 februari 2023 werden

1.268 kinderen van 2 tot en met 4 jaar die een primaire kuur van 3 doses kregen (863 Comirnaty 3 mcg en 405 placebo), na de derde dosis gedurende een mediaan van 2,2 maanden gevolgd.

De meest voorkomende bijwerkingen bij kinderen van 2 tot en met 4 jaar die een dosis van de primaire kuur hadden gekregen, waren injectieplaatspijn en vermoeidheid (> 40%), injectieplaatsroodheid en koorts (> 10%).

Kinderen van 5 tot en met 11 jaar (d.w.z. van 5 tot jonger dan 12 jaar) – na 2 doses
In onderzoek 3 kregen in totaal 3.109 kinderen van 5 tot en met 11 jaar ten minste 1 dosis Comirnaty 10 microgram en kregen in totaal 1.538 kinderen van 5 tot en met 11 jaar een placebo. Op het moment van de analyse van fase 2/3-onderzoek 3, met gegevens tot en met de afsluitende datum van 20 mei 2022, werden 2.206 (1.481 Comirnaty 10 microgram en 725 placebo) kinderen gedurende ≥ 4 maanden na de tweede dosis in de placebogecontroleerde, geblindeerde follow-upperiode gevolgd. De veiligheidsevaluatie voor onderzoek 3 loopt nog.

Het algemene veiligheidsprofiel van Comirnaty bij deelnemers van 5 tot 11 jaar was vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel dat is waargenomen bij deelnemers van 16 jaar en ouder. De meest frequent voorkomende bijwerkingen bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar die 2 doses hadden gekregen, waren injectieplaatspijn (> 80%), vermoeidheid (> 50%), hoofdpijn (> 30%), injectieplaatsroodheid en zwelling van injectieplaats (≥ 20%), myalgie, koude rillingen en diarree (> 10%).

Kinderen van 5 tot en met 11 jaar (d.w.z. van 5 tot jonger dan 12 jaar) – na een boosterdosis
In een subgroep van onderzoek 3 kregen in totaal 2.408 kinderen van 5 tot en met 11 jaar ten minste 5 maanden (bereik van 5,3 tot 19,4 maanden) na voltooiing van de primaire reeks een boosterdosis van Comirnaty 10 mcg. De analyse van de subgroep van fase 2/3-onderzoek 3 is gebaseerd op de gegevens tot en met de afsluitende datum van 28 februari 2023 (mediane follow-upperiode van 6,4 maanden).

Het algemene veiligheidsprofiel voor de boosterdosis was vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel waargenomen na de primaire kuur. De meest frequent voorkomende bijwerkingen na de boosterdosis bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar waren injectieplaatspijn (> 60%), vermoeidheid (> 30%), hoofdpijn (> 20%), myalgie, koude rillingen, injectieplaatsroodheid en zwelling van injectieplaats (> 10%).

Adolescenten van 12 tot 15 jaar – na 2 doses
In een analyse van langetermijn-veiligheidsfollow-up in onderzoek 2 waren 2.260 adolescenten (1.131 Comirnaty en 1.129 placebo) 12 tot 15 jaar oud. Van hen werden 1.559 adolescenten (786 Comirnaty en 773 placebo) gevolgd gedurende ≥ 4 maanden na de tweede dosis.

Het algemene veiligheidsprofiel van Comirnaty bij adolescenten van 12 tot 15 jaar was vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel dat is waargenomen bij deelnemers van 16 jaar en ouder. De meest frequent voorkomende bijwerkingen bij adolescenten van 12 tot 15 jaar die 2 doses hadden gekregen, waren injectieplaatspijn (> 90%), vermoeidheid en hoofdpijn (> 70%), myalgie en koude rillingen (> 40%), artralgie en pyrexie (> 20%).

Deelnemers van 16 jaar en ouder – na 2 doses
In onderzoek 2 kregen in totaal 22.026 deelnemers van 16 jaar of ouder ten minste 1 dosis Comirnaty 30 microgram en kregen in totaal 22.021 deelnemers van 16 jaar of ouder een placebo (waaronder respectievelijk 138 en 145 adolescenten van 16 en 17 jaar oud in de vaccingroep en de placebogroep). In totaal kregen 20.519 deelnemers van 16 jaar of ouder 2 doses Comirnaty.

Op het moment van de analyse van onderzoek 2, met de afsluitende datum van 13 maart 2021 voor de gegevens van de placebogecontroleerde, geblindeerde follow-upperiode tot en met de datum van opheffen van de blindering voor de deelnemers, werden in totaal 25.651 (58,2%) deelnemers (13.031 Comirnaty en 12.620 placebo) van 16 jaar en ouder gedurende ≥ 4 maanden na de tweede dosis gevolgd. Deze analyse omvatte in totaal 15.111 (7.704 Comirnaty en 7.407 placebo) deelnemers van 16 tot en met 55 jaar oud en in totaal 10.540 (5.327 Comirnaty en 5.213 placebo) deelnemers van 56 jaar en ouder.

De meest frequent voorkomende bijwerkingen bij deelnemers van 16 jaar en ouder die 2 doses hadden gekregen, waren injectieplaatspijn (> 80%), vermoeidheid (> 60%), hoofdpijn (> 50%), myalgie (> 40%), koude rillingen (> 30%), artralgie (> 20%), pyrexie en zwelling van injectieplaats (> 10%); ze waren doorgaans licht of matig intens en verdwenen binnen een paar dagen na vaccinatie. Een iets lagere frequentie van reactogeniciteitsvoorvallen ging gepaard met een hogere leeftijd.

Het veiligheidsprofiel bij 545 deelnemers van 16 jaar en ouder die Comirnaty kregen en seropositief waren voor SARS-CoV-2 in de uitgangssituatie was vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel dat is waargenomen bij de algemene populatie.

Deelnemers van 12 jaar en ouder – na een boosterdosis
Een subgroep van deelnemers van fase 2/3-onderzoek 2 met daarin 306 volwassenen van 18 tot 55 jaar oud, die de oorspronkelijke kuur van 2 doses Comirnaty hadden voltooid, kregen ongeveer 6 maanden (bereik van 4,8 tot 8,0 maanden) na toediening van dosis 2 een boosterdosis van Comirnaty. Voor deelnemers die een boosterdosis kregen, bedroeg de mediane follow-upperiode in het algemeen 8,3 maanden (bereik: 1,1 tot 8,5 maanden) en voor 301 deelnemers bedroeg de follow-upperiode ≥ 6 maanden na de boosterdosis tot de afsluitende datum (22 november 2021).

Het algemene veiligheidsprofiel voor de boosterdosis was vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel waargenomen na 2 doses. De meest frequent voorkomende bijwerkingen bij deelnemers van 18 tot 55 jaar oud waren injectieplaatspijn (> 80%), vermoeidheid (> 60%), hoofdpijn (> 40%), myalgie (> 30%), koude rillingen en artralgie (> 20%).

In onderzoek 4, een placebogecontroleerd boosteronderzoek, kregen deelnemers van 16 jaar en ouder die uit onderzoek 2 werden gerekruteerd ten minste 6 maanden na de tweede dosis Comirnaty een boosterdosis van Comirnaty (5.081 deelnemers) of placebo (5.044 deelnemers). Voor deelnemers die een boosterdosis kregen, bedroeg de mediane follow-upperiode in het algemeen 2,8 maanden (bereik: 0,3 tot 7,5 maanden) na de boosterdosis in de geblindeerde, placebogecontroleerde follow-upperiode tot de afsluitende datum (8 februari 2022). Van deze deelnemers werden 1.281 deelnemers (895 Comirnaty en 386 placebo) gevolgd gedurende ≥ 4 maanden na de boosterdosis van Comirnaty. Er werden geen nieuwe bijwerkingen van Comirnaty vastgesteld.

Een subgroep van deelnemers van fase 2/3-onderzoek 2 met daarin 825 adolescenten van 12 tot 15 jaar oud, die de oorspronkelijke kuur van 2 doses Comirnaty hadden voltooid, kregen ongeveer 11,2 maanden (bereik van 6,3 tot 20,1 maanden) na toediening van dosis 2 een boosterdosis van Comirnaty. Voor deelnemers die een boosterdosis kregen, bedroeg de mediane follow-upperiode in het algemeen 9,5 maanden (bereik: 1,5 tot 10,7 maanden) op basis van de gegevens tot en met de afsluitende datum (3 november 2022). Er werden geen nieuwe bijwerkingen van Comirnaty vastgesteld.

Boosterdosis na primaire vaccinatie met een ander goedgekeurd COVID-19-vaccin
In 5 onafhankelijke onderzoeken naar het gebruik van een boosterdosis van Comirnaty bij personen die de primaire vaccinatie hadden voltooid met een ander goedgekeurd COVID-19-vaccin (heterologe boosterdosis), werden geen nieuwe veiligheidsproblemen vastgesteld.

Lijst in tabelvorm van bijwerkingen afkomstig van klinische onderzoeken en van ervaring na verlening van de handelsvergunning bij personen van 6 maanden en ouder

Bijwerkingen die zijn waargenomen tijdens klinische onderzoeken worden hieronder vermeld overeenkomstig de volgende frequentiecategorieën: zeer vaak (≥1/10), vaak (≥1/100, <1/10), soms (≥1/1.000, <1/100), zelden (≥1/10.000, <1/1.000), zeer zelden (<1/10.000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1. Bijwerkingen van Comirnaty in klinische onderzoeken en bij ervaring na verlening van de handelsvergunning bij personen van 6 maanden en ouder

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Vaak	Lymfadenopathie[a]
Immuunsysteemaandoeningen	Soms	Overgevoeligheidsreacties (bijv. rash[i], pruritus, urticaria, angio-oedeem[b])
	Niet bekend	Anafylaxie
Voedings- en stofwisselings-stoornissen	Soms	Verminderde eetlust[j]
Psychische stoornissen	Zeer vaak	Prikkelbaarheid[k]
	Soms	Insomnia
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Hoofdpijn; sufheid[k]
	Soms	Duizeligheid[d]; lethargie
	Zelden	Acute perifere gelaatsparalyse[c]
	Niet bekend	Paresthesie[d]; hypo-esthesie[d]
Hartaandoeningen	Zeer zelden	Myocarditis[d]; pericarditis[d]
Maagdarmstelselaandoeningen	Zeer vaak	Diarree[d]
	Vaak	Nausea; braken[d]
Huid- en onderhuidaandoeningen	Soms	Hyperhidrose; nachtzweten
	Niet bekend	Erythema multiforme[d]
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Zeer vaak	Artralgie; myalgie
	Soms	Pijn in extremiteit[e]
Voortplantings-stelsel- en borstaandoeningen	Niet bekend	Hevige menstruele bloedingen[l]
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Injectieplaatspijn; injectieplaatsgevoeligheid[k]; vermoeidheid; koude rillingen; pyrexie[f]; zwelling van injectieplaats
	Vaak	Injectieplaatsroodheid[h]
	Soms	Asthenie; malaise; injectieplaats-pruritus
	Niet bekend	Uitgebreide zwelling van de gevaccineerde ledemaat[d]; zwelling van het gezicht[g]

a. Bij deelnemers van 5 jaar en ouder werd een hogere frequentie van lymfadenopathie gemeld na een boosterdosis (≤ 2,8%) dan na een primaire dosis (≤ 0,9%) van het vaccin.
b. De frequentiecategorie voor angio-oedeem is ‘zelden’.
c. Gedurende de follow-upperiode voor de veiligheid van het klinische onderzoek tot 14 november 2020 is acute perifere gelaatsparalyse (of verlamming) gemeld door vier deelnemers in de groep met het COVID-19-mRNA-vaccin. De gelaatsparalyse startte op dag 37 na dosis 1 (die deelnemer kreeg dosis 2 niet) en op dag 3, 9 en 48 na dosis 2. Er zijn geen gevallen van acute perifere gelaatsparalyse (of verlamming) gemeld in de placebogroep.
d. Bijwerkingen vastgesteld na verlening van de handelsvergunning.
e. Verwijst naar de gevaccineerde arm.
f. Een hogere frequentie van pyrexie is waargenomen na de tweede dosis in vergelijking met de eerste dosis.
g. In de postmarketingfase is melding gemaakt van zwelling van het gezicht bij personen die het vaccin toegediend kregen die eerder huidvullers (‘fillers’) hebben gebruikt.
h. Injectieplaatsroodheid kwam met een hogere frequentie (zeer vaak) voor bij deelnemers van 6 maanden tot en met 11 jaar.
i. De frequentiecategorie voor rash is ‘vaak’ bij deelnemers van 6 tot en met 23 maanden.
j. De frequentiecategorie voor verminderde eetlust is ‘zeer vaak’ bij deelnemers van 6 tot en met 23 maanden.
k. Prikkelbaarheid, injectieplaatsgevoeligheid en sufheid betreffen deelnemers van 6 tot en met 23 maanden.
l. De meeste gevallen bleken niet ernstig en tijdelijk van aard te zijn.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Myocarditis en pericarditis
Het verhoogde risico op myocarditis na vaccinatie met Comirnaty is het grootst bij jongens en jonge mannen (zie rubriek 4.4).

In twee grote Europese farmaco-epidemiologische studies werd het extra risico bij jongens en jonge mannen na de tweede dosis Comirnaty geraamd. Uit één studie bleek dat er bij mannen van 12-29 jaar in een periode van 7 dagen na de tweede dosis ongeveer 0,265 (95%-BI 0,255 - 0,275) meer gevallen van myocarditis per 10.000 personen optraden dan bij niet-blootgestelde personen. In een andere studie traden er bij mannen van 16-24 jaar in een periode van 28 dagen na de tweede dosis 0,56 (95%-BI 0,37 - 0,74) meer gevallen van myocarditis per 10.000 personen op dan bij niet-blootgestelde personen.

Beperkte gegevens duiden erop dat het risico op myocarditis en pericarditis na vaccinatie met Comirnaty bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar lager is dan bij de leeftijd van 12 tot en met 17 jaar.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

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

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: vaccins, virale vaccins, ATC-code: J07BN01

Werkingsmechanisme

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

Werkzaamheid

Onderzoek 2 is een multicenter, multinationaal, gerandomiseerd, placebogecontroleerd, waarnemergeblindeerd, dosisbepalend fase 1/2/3-onderzoek naar de werkzaamheid, met selectie van een kandidaat-vaccin, bij deelnemers van 12 jaar en ouder. De randomisatie werd volgens leeftijd gestratificeerd: 12 tot en met 15 jaar oud, 16 tot en met 55 jaar oud of 56 jaar en ouder, waarbij ten

minste 40% van de deelnemers in de groep van ≥ 56 jaar werd ingedeeld. Deelnemers werden uitgesloten van het onderzoek als ze immuungecompromitteerd waren en als ze eerder een klinische of microbiologische diagnose van COVID-19 hadden. Deelnemers met een reeds bestaande, stabiele ziekte, gedefinieerd als een ziekte waarvoor geen wijziging van de therapie of ziekenhuisopname vanwege verergering van de ziekte tijdens de 6 weken voorafgaand aan de inschrijving noodzakelijk was, werden opgenomen in het onderzoek evenals deelnemers met een bekende, stabiele infectie met het humaan immunodeficiëntievirus (hiv), hepatitis C-virus (HCV) of hepatitis B-virus (HBV).

Werkzaamheid bij deelnemers van 16 jaar en ouder – na 2 doses
In het fase 2/3-deel van onderzoek 2 werden, op basis van gegevens die zijn verzameld tot en met 14 november 2020, ongeveer 44.000 deelnemers in gelijke mate gerandomiseerd; ze moesten 2 doses van het COVID-19-mRNA-vaccin of een placebo krijgen. De werkzaamheidsanalyses omvatten deelnemers die hun tweede vaccinatie binnen 19 tot 42 dagen na hun eerste vaccinatie kregen. De meerderheid (93,1%) van de gevaccineerden kreeg de tweede dosis 19 dagen tot 23 dagen na dosis 1. Volgens de planning worden de deelnemers gedurende maximaal 24 maanden na dosis 2 gevolgd, voor beoordelingen van de veiligheid en werkzaamheid tegen COVID-19. In het klinische onderzoek moesten de deelnemers een minimale tussenperiode van 14 dagen vóór en na toediening van een influenzavaccin in acht nemen om ofwel placebo of het COVID-19-mRNA-vaccin te krijgen. In het klinische onderzoek moesten de deelnemers een minimale tussenperiode van 60 dagen vóór en na ontvangst van bloed-/plasmaproducten of immunoglobulinen in acht nemen gedurende het gehele onderzoek en tot voltooiing ervan om ofwel placebo of het COVID-19-mRNA-vaccin te krijgen.

De populatie voor de analyse van het primaire werkzaamheidseindpunt bestond uit 36.621 deelnemers van 12 jaar en ouder (18.242 in de groep met het COVID-19-mRNA-vaccin en 18.379 in de placebogroep) voor wie er geen bewijzen waren voor een eerdere infectie met SARS-CoV-2 tot en met 7 dagen na de tweede dosis. Verder waren 134 deelnemers 16 tot en met 17 jaar oud (66 in de groep met het COVID-19-mRNA-vaccin en 68 in de placebogroep) en waren 1.616 deelnemers 75 jaar en ouder (804 in de groep met het COVID-19-mRNA-vaccin en 812 in de placebogroep).

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

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

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

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

Eerste optreden van COVID-19 vanaf 7 dagen na dosis 2 bij deelnemers zonder bewijs van eerdere SARS-CoV-2-infectie*			
Subgroep	**COVID-19-mRNA-vaccin N[a] = 18.198 Gevallen n1[b] Bewakingsperiode[c] (n2[d])**	**Placebo N[a] = 18.325 Gevallen n1[b] Bewakingsperiode[c] (n2[d])**	**Werkzaamheid van vaccin % (95%-BI)[e]**
Alle deelnemers	8 2,214 (17.411)	162 2,222 (17.511)	95,0 (90,0; 97,9)
16 tot en met 64 jaar	7 1,706 (13.549)	143 1,710 (13.618)	95,1 (89,6; 98,1)
65 jaar en ouder	1 0,508 (3.848)	19 0,511 (3.880)	94,7 (66,7; 99,9)

65 tot en met 74 jaar	1 0,406 (3.074)	14 0,406 (3.095)	92,9 (53,1; 99,8)
75 jaar en ouder	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1; 100,0)

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

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

a. N = aantal deelnemers in de gespecificeerde groep.
b. n1 = aantal deelnemers die voldoen aan de definitie voor het eindpunt.
c. Totale bewakingsperiode in 1.000 persoonsjaren voor het gegeven eindpunt voor alle deelnemers binnen elke groep die risico lopen op het eindpunt. De periode voor het verzamelen van gevallen van COVID-19 loopt vanaf 7 dagen na dosis 2 tot het einde van de bewakingsperiode.
d. n2 = aantal deelnemers die risico lopen op het eindpunt.
e. Het tweezijdige betrouwbaarheidsinterval (BI) voor de werkzaamheid van het vaccin is afgeleid op basis van de voor de bewakingsperiode aangepaste Clopper-Pearson-methode. BI niet aangepast voor multipliciteit.

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

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

Bijgewerkte analyses van de werkzaamheid zijn uitgevoerd met aanvullende, bevestigde gevallen van COVID-19 die zijn verzameld tijdens de geblindeerde, placebogecontroleerde follow-up; ze geven bij de populatie voor de werkzaamheid een periode tot 6 maanden na dosis 2 weer.

De bijgewerkte informatie over de werkzaamheid van het vaccin wordt gegeven in tabel 3.

Tabel 3. Werkzaamheid van het vaccin – eerste optreden van COVID-19 vanaf 7 dagen na dosis 2, volgens leeftijdssubgroep – deelnemers zonder bewijs van eerdere SARS-CoV-2-infectie* vóór 7 dagen na dosis 2 – evalueerbare populatie voor werkzaamheid (7 dagen) tijdens de placebogecontroleerde follow-upperiode

Subgroep	**COVID-19-mRNA-vaccin N[a] = 20.998 Gevallen n1[b] Bewakingsperiode[c] (n2[d])**	**Placebo N[a] = 21.096 Gevallen n1[b] Bewakingsperiode[c] (n2[d])**	**Werkzaamheid van vaccin % (95%-BI[e])**
Alle deelnemers[f]	77 6,247 (20.712)	850 6,003 (20.713)	91,3 (89,0; 93,2)
16 tot en met 64 jaar	70 4,859 (15.519)	710 4,654 (15.515)	90,6 (87,9; 92,7)
65 jaar en ouder	7 1,233 (4.192)	124 1,202 (4.226)	94,5 (88,3; 97,8)
65 tot en met 74 jaar	6 0,994 (3.350)	98 0,966 (3.379)	94,1 (86,6; 97,9)
75 jaar en ouder	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

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

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

a. N = aantal deelnemers in de gespecificeerde groep.
b. n1 = aantal deelnemers die voldoen aan de definitie voor het eindpunt.
c. Totale bewakingsperiode in 1.000 persoonsjaren voor het gegeven eindpunt voor alle deelnemers binnen elke groep die risico lopen op het eindpunt. De periode voor het verzamelen van gevallen van COVID-19 loopt vanaf 7 dagen na dosis 2 tot het einde van de bewakingsperiode.
d. n2 = aantal deelnemers die risico lopen op het eindpunt.
e. Het tweezijdige 95%-betrouwbaarheidsinterval (BI) voor de werkzaamheid van het vaccin is afgeleid op basis van de voor de bewakingsperiode aangepaste Clopper-Pearson-methode.
f. Omvatte bevestigde gevallen bij deelnemers van 12 tot en met 15 jaar: 0 in de groep met het COVID-19-mRNA-vaccin; 16 in de placebogroep.

In de periode waarin de variant van het Wuhan-/wildtype en de alfa-variant de belangrijkste stammen waren die circuleerden, bedroeg in de bijgewerkte werkzaamheidsanalyse de werkzaamheid van het COVID-19-mRNA-vaccin voor preventie van het eerste optreden van COVID-19 vanaf 7 dagen na dosis 2, vergeleken met placebo, 91,1% (95%-BI van 88,8% tot 93,0%) bij deelnemers in de evalueerbare populatie voor de werkzaamheid met of zonder bewijs van eerdere infectie met SARS-CoV-2.

Bovendien toonden de bijgewerkte werkzaamheidsanalyses volgens subgroep vergelijkbare puntschattingen voor de werkzaamheid aan voor alle groepen van geslacht, etnische afkomst, geografie en deelnemers met medische comorbiditeiten en obesitas die gepaard gaan met een hoog risico op ernstige COVID-19.

Werkzaamheid tegen ernstige COVID-19

Bijgewerkte werkzaamheidsanalyses van secundaire werkzaamheidseindpunten ondersteunden het voordeel van het COVID-19-mRNA-vaccin voor preventie van ernstige COVID-19.

Vanaf 13 maart 2021 wordt werkzaamheid van het vaccin tegen ernstige COVID-19 uitsluitend gegeven voor deelnemers met of zonder eerdere infectie met SARS-CoV-2 (tabel 4), omdat het aantal gevallen van COVID-19 bij deelnemers zonder eerdere infectie met SARS-CoV-2 hetzelfde was als dat bij deelnemers met of zonder eerdere infectie met SARS-CoV-2 bij zowel de groep met het COVID-19-mRNA-vaccin als de placebogroep.

Tabel 4. Werkzaamheid van het vaccin – eerste optreden van ernstige COVID-19 bij deelnemers met of zonder eerdere SARS-CoV-2-infectie volgens definitie van de Food and Drug Administration (FDA)* na dosis 1 of vanaf 7 dagen na dosis 2 in de placebogecontroleerde follow-up

	COVID-19-mRNA-vaccin Gevallen n1[a] Bewakingsperiode (n2[b])	**Placebo Gevallen n1[a] Bewakingsperiode (n2[b])**	**Werkzaamheid van vaccin % (95%-BI[c])**
Na dosis 1[d]	1 8,439[e] (22.505)	30 8,288[e] (22.435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 dagen na dosis 2[f]	1 6,522[g] (21.649)	21 6,404[g] (21.730)	95,3 (70,9; 99,9)

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

* Ernstige ziekte van COVID-19 zoals gedefinieerd door de FDA is bevestigde COVID-19 en aanwezigheid van ten minste 1 van de volgende:

- klinische tekenen in rusttoestand die duiden op een ernstige systemische ziekte (ademhalingsritme ≥ 30 ademhalingen per minuut, hartslag ≥ 125 slagen per minuut, zuurstofsaturatie ≤ 93% bij kamerlucht op zeeniveau, of verhouding van partiële druk van arteriële zuurstof ten opzichte van fractionele geïnspireerde zuurstof < 300 mmHg);
- ademhalingsfalen (gedefinieerd als noodzaak van high-flow zuurstof, niet-invasieve beademing, kunstmatige beademing of extracorporele membraanoxygenatie [ECMO]);
- bewijs van shock (systolische bloeddruk < 90 mmHg, diastolische bloeddruk < 60 mmHg of noodzaak van vasopressoren);
- significante acute nier-, lever- of neurologische disfunctie;
- opname op een intensivecareafdeling;
- overlijden.

a. n1 = aantal deelnemers die voldoen aan de definitie voor het eindpunt.
b. n2 = aantal deelnemers die risico lopen op het eindpunt.
c. Het tweezijdige betrouwbaarheidsinterval (BI) voor de werkzaamheid van het vaccin is afgeleid op basis van de voor de bewakingsperiode aangepaste Clopper-Pearson-methode.
d. Werkzaamheid beoordeeld op basis van de gehele beschikbare populatie voor de werkzaamheid van dosis 1 (aangepaste *intention-to-treat*) die bestond uit alle gerandomiseerde deelnemers die ten minste 1 dosis van het onderzoeksmiddel hadden gekregen.
e. Totale bewakingsperiode in 1.000 persoonsjaren voor het gegeven eindpunt voor alle deelnemers binnen elke groep die risico lopen op het eindpunt. De periode voor het verzamelen van gevallen van COVID-19 loopt vanaf dosis 1 tot het einde van de bewakingsperiode.
f. Werkzaamheid beoordeeld op basis van de evalueerbare populatie voor de werkzaamheid (7 dagen) die bestond uit alle in aanmerking komende, gerandomiseerde deelnemers die alle doses van het onderzoeksmiddel hadden gekregen, zoals gerandomiseerd binnen de vooraf vastgelegde marge, en die volgens de clinicus geen andere belangrijke afwijkingen van het protocol hadden.
g. Totale bewakingsperiode in 1.000 persoonsjaren voor het gegeven eindpunt voor alle deelnemers binnen elke groep die risico lopen op het eindpunt. De periode voor het verzamelen van gevallen van COVID-19 loopt vanaf 7 dagen na dosis 2 tot het einde van de bewakingsperiode.

Werkzaamheid en immunogeniciteit bij adolescenten van 12 tot 15 jaar – na 2 doses

In een initiële analyse van onderzoek 2 bij adolescenten van 12 tot 15 jaar (met een mediane follow-upduur van > 2 maanden na dosis 2) zonder bewijs van eerdere infectie waren er geen gevallen bij de 1.005 deelnemers die het vaccin kregen en waren er 16 gevallen van de 978 die placebo kregen. De puntschatting voor de werkzaamheid is 100% (95%-betrouwbaarheidsinterval 75,3; 100,0). Bij deelnemers met of zonder bewijs van eerdere infectie waren er 0 gevallen bij de 1.119 die het vaccin kregen en 18 gevallen bij de 1.110 deelnemers die placebo kregen. Ook dit duidt erop dat de puntschatting voor de werkzaamheid 100% is (95%-betrouwbaarheidsinterval 78,1; 100,0).

De bijgewerkte werkzaamheidsanalyses werden uitgevoerd met aanvullende bevestigde COVID-19-gevallen die waren ontstaan tijdens de geblindeerde, placebogecontroleerde follow-upperiode die liep tot 6 maanden na dosis 2, in de werkzaamheidspopulatie.

In de bijgewerkte werkzaamheidsanalyse van onderzoek 2, bij adolescenten van 12 tot en met 15 jaar zonder tekenen van eerdere infectie, kwamen geen gevallen voor onder de 1.057 deelnemers die het vaccin hadden gekregen en 28 gevallen onder de 1.030 die placebo hadden gekregen. De puntschatting voor de werkzaamheid is 100% (95%-betrouwbaarheidsinterval 86,8; 100,0) in de periode waarin de alfa-variant de belangrijkste stam was die circuleerde. Bij deelnemers met of zonder tekenen van eerdere infectie kwamen 0 gevallen voor onder de 1.119 deelnemers die het vaccin hadden gekregen en 30 gevallen onder de 1.109 deelnemers die placebo hadden gekregen. Dit geeft ook aan dat de puntschatting voor de werkzaamheid 100% is (95%-betrouwbaarheidsinterval 87,5; 100,0).

In onderzoek 2 werd 1 maand na dosis 2 een analyse van neutraliserende titers voor SARS-CoV-2 uitgevoerd bij een willekeurig geselecteerde subgroep van deelnemers voor wie er geen serologisch of virologisch bewijs was van een doorgemaakte SARS-CoV-2-infectie tot en met 1 maand na dosis 2, waarbij de respons bij adolescenten van 12 tot 15 jaar oud (n = 190) werd vergeleken met de respons bij deelnemers van 16 tot 25 jaar oud (n = 170).

De verhouding van de geometrisch gemiddelde titers (GMT) bij de leeftijdsgroep van 12 tot 15 jaar tot de leeftijdsgroep van 16 tot 25 jaar was 1,76, met een 2-zijdig 95%-BI van 1,47 tot 2,10. Daarom is voldaan aan het criterium van de 1,5-voudige niet-inferioriteit aangezien de onderste grens van het 2-zijdig 95%-BI voor de geometrisch gemiddelde ratio (GMR) > 0,67 was.

Werkzaamheid en immunogeniciteit bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar (d.w.z. van 5 tot jonger dan 12 jaar) – na 2 doses

Onderzoek 3 is een fase 1/2/3-onderzoek dat bestond uit een open-label, dosisbepalend deel voor het vaccin (fase 1) en een multicenter, multinationaal, gerandomiseerd, placebogecontroleerd (met fysiologische zoutoplossing), waarnemergeblindeerd deel naar de werkzaamheid (fase 2/3) waarin deelnemers van 5 tot en met 11 jaar werden opgenomen. De meerderheid (94,4%) van de deelnemers die gerandomiseerd werden naar ontvangst van het vaccin, ontving de tweede dosis 19 dagen tot 23 dagen na dosis 1.

Initiële beschrijvende werkzaamheidsresultaten van het vaccin bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar zonder bewijs van eerdere infectie met SARS-CoV-2 worden gegeven in tabel 5. Bij deelnemers met bewijs van eerdere infectie met SARS-CoV-2 zijn er geen gevallen van COVID-19 waargenomen in de vaccingroep of in de placebogroep.

Tabel 5. Werkzaamheid van het vaccin – eerste optreden van COVID-19 vanaf 7 dagen na dosis 2: zonder bewijs van infectie vóór 7 dagen na dosis 2 – fase 2/3 –evalueerbare populatie van kinderen van 5 tot en met 11 jaar voor werkzaamheid

Eerste optreden van COVID-19 vanaf 7 dagen na dosis 2 bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar zonder bewijs van eerdere infectie met SARS-CoV-2*			
	COVID-19-mRNA-vaccin 10 microgram/dosis N[a] = 1.305 Gevallen n1[b] Bewakingsperiode[c] (n2[d])	**Placebo N[a] = 663 Gevallen n1[b] Bewakingsperiode[c] (n2[d])**	**Werkzaamheid van vaccin % (95%-BI)**
Kinderen van 5 tot en met 11 jaar	3 0,322 (1.273)	16 0,159 (637)	90,7 (67,7; 98,3)

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

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

a. N = aantal deelnemers in de gespecificeerde groep.
b. n1 = aantal deelnemers die voldoen aan de definitie voor het eindpunt.
c. Totale bewakingsperiode in 1.000 persoonsjaren voor het gegeven eindpunt voor alle deelnemers binnen elke groep die risico lopen op het eindpunt. De periode voor het verzamelen van gevallen van COVID-19 loopt vanaf 7 dagen na dosis 2 tot het einde van de bewakingsperiode.
d. n2 = aantal deelnemers die risico lopen op het eindpunt.

Een vooraf gespecificeerde, door hypothese gestuurde analyse van de werkzaamheid is uitgevoerd met aanvullende, bevestigde gevallen van COVID-19 die zijn verzameld tijdens de geblindeerde, placebogecontroleerde follow-up; ze geven bij de populatie voor de werkzaamheid een periode tot 6 maanden na dosis 2 weer.

In de werkzaamheidsanalyse van onderzoek 3, bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar zonder tekenen van eerdere infectie, waren er 10 gevallen onder de 2.703 deelnemers die het vaccin hadden gekregen en 42 gevallen onder de 1.348 die placebo hadden gekregen. De puntschatting voor de werkzaamheid is 88,2% (95%-betrouwbaarheidsinterval 76,2; 94,7) in de periode waarin de delta-variant de belangrijkste stam was die circuleerde. Bij deelnemers met of zonder tekenen van eerdere infectie

waren er 12 gevallen onder de 3.018 deelnemers die het vaccin hadden gekregen en 42 gevallen onder de 1.511 deelnemers die placebo hadden gekregen. De puntschatting voor de werkzaamheid is 85,7% (95%-betrouwbaarheidsinterval 72,4; 93,2).

In onderzoek 3 toonde een analyse van 50% neutraliserende titers (NT50) voor SARS-CoV-2 1 maand na dosis 2 bij een willekeurig geselecteerde subgroep van deelnemers effectiviteit aan door immuunoverbrugging van immuunresponsen. Daarbij werden kinderen van 5 tot en met 11 jaar (d.w.z. van 5 tot jonger dan 12 jaar) in het fase 2/3-gedeelte van onderzoek 3 vergeleken met deelnemers van 16 tot 25 jaar in het fase 2/3-deel van onderzoek 3 voor wie er geen serologisch of virologisch bewijs was van een doorgemaakte SARS-CoV-2-infectie tot en met 1 maand na dosis 2, waarbij voldaan werd aan de vooraf gespecificeerde criteria voor immuunoverbrugging voor zowel geometrisch gemiddelde ratio (GMR) als verschil in serologische respons. De serologische respons werd gedefinieerd als het bereiken van een ten minste 4-voudige stijging van NT50 voor SARS-CoV-2 ten opzichte van de uitgangssituatie (vóór dosis 1).

De GMR van de NT50 voor SARS-CoV-2 1 maand na dosis 2 bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar (d.w.z. van 5 tot jonger dan 12 jaar) ten opzichte van die bij jongvolwassenen van 16 tot 25 jaar was 1,04 (2-zijdig 95%-BI: 0,93; 1,18). Bij deelnemers zonder bewijs van eerdere infectie met SARS-CoV-2 tot 1 maand na dosis 2 had 99,2% van de kinderen van 5 tot en met 11 jaar en 99,2% van de deelnemers van 16 tot 25 jaar 1 maand na dosis 2 een serologische respons. Het verschil in percentages van deelnemers met een serologische respons tussen de 2 leeftijdsgroepen (kinderen – jongvolwassenen) was 0,0% (2-zijdig 95%-BI: -2,0%; 2,2%). Deze informatie wordt gegeven in tabel 6.

Tabel 6. Samenvatting van geometrisch gemiddelde ratio voor 50% neutraliserende titer en verschil in percentages van deelnemers met serologische respons – vergelijking van kinderen van 5 tot en met 11 jaar (onderzoek 3) met deelnemers van 16 tot 25 jaar (onderzoek 2) – deelnemers zonder bewijs van infectie tot 1 maand na dosis 2 – subgroep met immuunoverbrugging – fase 2/3 – evalueerbare populatie voor immunogeniciteit

		COVID-19-mRNA-vaccin			
		10 microgram/dosis 5 tot 11 jaar N[a] = 264	30 microgram/dosis 16 tot 25 jaar N[a] = 253	5 tot en met 11 jaar/ 16 tot 25 jaar	
	Tijdpunt[b]	GMT[c] (95%-BI[c])	GMT[c] (95%-BI[c])	GMR[d] (95%-BI[d])	Doelstelling bereikt voor immuun-overbrugging[e] (J/N)
Geometrisch gemiddelde voor 50% neutralise-rende titer[f] (GMT[c])	1 maand na dosis 2	1.197,6 (1.106,1; 1.296,6)	1.146,5 (1.045,5; 1.257,2)	1,04 (0,93; 1,18)	J
	Tijdpunt[b]	n[g] (%) (95%-BI[h])	n[g] (%) (95%-BI[h])	Verschil %[i] (95%-BI[j])	Doelstelling bereikt voor immuun-overbrugging[k] (J/N)
Percentage serologische respons (%) voor 50% neutralise-rende titer[f]	1 maand na dosis 2	262 (99,2) (97,3; 99,9)	251 (99,2) (97,2; 99,9)	0,0 (-2,0; 2,2)	J

Afkortingen: BI = betrouwbaarheidsinterval; GMR = geometrisch gemiddelde ratio; GMT = geometrisch gemiddelde titer; LLOQ = *lower limit of quantitation* (onderste grens van kwantificatie); NAAT = nucleïnezuuramplificatietest; NT50 = 50% neutraliserende titer; SARS-CoV-2 = *severe acute respiratory syndrome*-coronavirus 2.

Opmerking: Deelnemers die geen serologisch of virologisch bewijs (tot 1 maand na de bloedafname na dosis 2) van eerdere SARS-CoV-2-infectie hadden (d.w.z. [serum-]negatief voor N-bindende antistof bij het bezoek van dosis 1 en 1 maand na dosis 2, SARS-CoV-2 niet gedetecteerd met behulp van NAAT [neusswab] bij de bezoeken van dosis 1 en dosis 2, bij ieder ongepland bezoek tot 1 maand na de bloedafname na dosis 2 een negatieve NAAT (neusswab) en geen medische voorgeschiedenis van COVID-19 hadden, werden in de analyse opgenomen.

Opmerking: Serologische respons wordt gedefinieerd als het bereiken van een ≥ 4-voudige stijging ten opzichte van de uitgangssituatie (vóór dosis 1). Als de meting in de uitgangssituatie lager is dan de LLOQ, wordt een testresultaat van ≥ 4 × LLOQ na vaccinatie beschouwd als een serologische respons.

a. N = aantal deelnemers met geldige en vastgestelde testresultaten vóór vaccinatie en 1 maand na dosis 2. Deze waarden zijn ook de noemers die worden gebruikt bij de procentuele berekeningen voor percentages van serologische respons.
b. In het protocol gespecificeerd tijdstip voor bloedafname.
c. GMT's en 2-zijdige 95%-BI's zijn berekend door middel van de machtsverheffing van de gemiddelde logaritme van de titers en de overeenkomstige BI's (gebaseerd op de t-distributie van Student). Testresultaten lager dan de LLOQ werden vastgelegd op 0,5 × LLOQ.
d. GMR's en 2-zijdige 95%-BI's zijn berekend door de machtsverheffing van het gemiddelde verschil in de logaritmen van de titers (5 tot en met 11 jaar min 16 tot 25 jaar) en de overeenkomstige BI's (gebaseerd op de t-distributie van Student).
e. Immuunoverbrugging, gebaseerd op de GMT, wordt verklaard als de ondergrens van het 2-zijdige 95%-BI voor de GMR groter is dan 0,67 en de puntschatting van de GMR ≥ 0,8 is.

f. NT50 voor SARS-CoV-2 werd bepaald met behulp van de *mNeonGreen Virus Microneutralization Assay* voor SARS-CoV-2. De test maakt gebruik van een fluorescent reportervirus afkomstig van de USA_WA1/2020-stam en virusneutralisatie wordt afgelezen op monolagen van Vero-cellen. Het monster met NT50 wordt gedefinieerd als de omgekeerde serumverdunning waarbij 50% van het virus wordt geneutraliseerd.
g. n = aantal deelnemers met serologische respons, gebaseerd op NT50 1 maand na dosis 2.
h. Exact 2-zijdig BI, gebaseerd op de Clopper-Pearson-methode.
i. Verschil in aantallen, uitgedrukt in procenten (5 tot en met 11 jaar min 16 tot 25 jaar).
j. 2-zijdig BI, gebaseerd op de Miettinen-Nurminen-methode voor het verschil in aantallen, uitgedrukt in procenten.
k. Immuunoverbrugging, gebaseerd op percentage serologische respons, wordt verklaard als de ondergrens van het 2-zijdige 95%-BI voor het verschil in serologische respons groter is dan -10,0%.

Immunogeniciteit bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar (d.w.z. van 5 tot jonger dan 12 jaar) – na een boosterdosis

Een boosterdosis van Comirnaty werd gegeven aan 401 willekeurig geselecteerde deelnemers van onderzoek 3. De effectiviteit van een boosterdosis voor de leeftijd van 5 tot en met 11 jaar is afgeleid van de immunogeniciteit. De immunogeniciteit daarvan werd beoordeeld met NT50 tegen de referentiestam SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020). Analyses van NT50 1 maand na de boosterdosis, vergeleken met voorafgaand aan de boosterdosis, toonden een aanzienlijke stijging van GMT's aan bij personen van 5 tot en met 11 jaar die geen serologisch of virologisch bewijs van eerdere SARS-CoV-2-infectie hadden tot en met 1 maand na dosis 2 en de boosterdosis. Deze analyse wordt samengevat in tabel 7.

Tabel 7. Samenvatting van geometrisch gemiddelde titers – NT50 – deelnemers zonder bewijs van infectie – fase 2/3 – immunogeniciteitsgroep – 5 tot en met 11 jaar oud – evalueerbare immunogeniciteitspopulatie

	Tijdpunt voor bloedafname[a]		
Test	**1 maand na boosterdosis (n[b]=67) GMT[c] (95%-BI[c])**	**1 maand na dosis 2 (n[b]=96) GMT[c] (95%-BI[c])**	**1 maand na boosterdosis/ 1 maand na dosis 2 GMR[d] (95%-BI[d])**
Neutralisatietest voor SARS-CoV-2 – NT50 (titer)	2.720,9 (2.280,1; 3.247,0)	1.253,9 (1.116,0; 1.408,9)	2,17 (1,76; 2,68)

Afkortingen: BI = betrouwbaarheidsinterval; GMR = geometrisch gemiddelde ratio; GMT = geometrisch gemiddelde titer; LLOQ = *lower limit of quantitation* (onderste grens van kwantificatie); NT50 = 50% neutraliserende titer; SARS-CoV-2 = *severe acute respiratory syndrome*-coronavirus 2.

a. In het protocol gespecificeerd tijdpunt voor bloedafname.
b. n = aantal deelnemers met geldige en vastgestelde testresultaten voor de gespecificeerde test bij de vermelde dosis/het vermelde tijdpunt voor bloedafname.
c. GMT's en 2-zijdige 95%-BI's zijn berekend door middel van de machtsverheffing van de gemiddelde logaritme van de titers en de overeenkomstige BI's (gebaseerd op de t-distributie van Student). Testresultaten lager dan de LLOQ werden vastgelegd op 0,5 × LLOQ.
d. GMR's en 2-zijdige 95%-BI's zijn berekend door de machtsverheffing van het gemiddelde verschil in de logaritmen van de titers (1 maand na de boosterdosis min 1 maand na dosis 2) en het overeenstemmende BI (gebaseerd op de t-distributie van Student).

Werkzaamheid en immunogeniciteit van een primaire kuur van 3 doses bij zuigelingen en kinderen van 6 maanden tot en met 4 jaar

De werkzaamheidsanalyse van onderzoek 3 werd uitgevoerd voor de gecombineerde populatie van deelnemers van 6 maanden tot en met 4 jaar op basis van gevallen die bevestigd werden bij 873 deelnemers in de groep met het COVID-19-mRNA-vaccin en 381 deelnemers in de placebogroep (randomisatieverhouding van 2:1) die alle 3 de doses van de onderzoeksinterventie kregen tijdens de geblindeerde follow-upperiode toen de Omicron-variant van SARS-CoV-2 (BA.2) de belangrijkste variant was die circuleerde (afsluitende datum van 17 juni 2022 voor de gegevens).

De werkzaamheidsresultaten voor het vaccin na dosis 3 bij deelnemers van 6 maanden tot en met 4 jaar worden gegeven in tabel 8.

Tabel 8. Werkzaamheid van het vaccin – eerste optreden van COVID-19 vanaf 7 dagen na dosis 3 – geblindeerde follow-upperiode – deelnemers zonder bewijs van infectie vóór 7 dagen na dosis 3 – fase 2/3 – 6 maanden tot en met 4 jaar – evalueerbare populatie voor werkzaamheid (3 doses)

Eerste optreden van COVID-19 vanaf 7 dagen na dosis 3 bij deelnemers zonder bewijs van eerdere SARS-CoV-2-infectie*			
Subgroep	**COVID-19-mRNA-vaccin 3 mcg/dosis Na = 873 Gevallen n1b Bewakingsperiodec (n2d)**	**Placebo Na = 381 Gevallen n1b Bewakingsperiodec (n2d)**	**Werkzaamheid van vaccin % (95%-BIe)**
6 maanden tot en met 4 jaare	13 0,124 (794)	21 0,054 (351)	73,2 (43,8; 87,6)
2 tot en met 4 jaar	9 0,081 (498)	13 0,033 (204)	71,8 (28,6; 89,4)
6 maanden tot en met 23 maanden	4 0,042 (296)	8 0,020 (147)	75,8 (9,7; 94,7)

Afkortingen: NAAT = nucleïnezuuramplificatietest; N-bindend = nucleoproteïnebindend voor SARS-CoV-2; SARS-CoV-2 = *severe acute respiratory syndrome*-coronavirus 2; VE = werkzaamheid van vaccin.

* Deelnemers die geen serologisch of virologisch bewijs (vóór 7 dagen na toediening van dosis 3) van een eerdere SARS-CoV-2-infectie hadden (d.w.z. [serum-]negatief voor N-bindende antistof bij de bezoeken van dosis 1, 1 maand na dosis 2 [indien beschikbaar] en dosis 3 [indien beschikbaar], SARS-CoV-2 niet gedetecteerd met behulp van NAAT [neusswab] bij de onderzoeksbezoeken van dosis 1, dosis 2 en dosis 3, en een negatieve NAAT [neusswab] bij een ongepland bezoek vóór 7 dagen na toediening van dosis 3) en die geen medische voorgeschiedenis van COVID-19 hadden, werden in de analyse opgenomen.

a. N = aantal deelnemers in de gespecificeerde groep.
b. n1 = aantal deelnemers die voldoen aan de definitie voor het eindpunt.
c. Totale bewakingsperiode in 1.000 persoonsjaren voor het gegeven eindpunt voor alle deelnemers binnen elke groep die risico lopen op het eindpunt. De periode voor het verzamelen van gevallen van COVID-19 loopt vanaf 7 dagen na dosis 3 tot het einde van de bewakingsperiode.
d. n2 = aantal deelnemers die risico lopen op het eindpunt.
e. Het tweezijdige 95%-betrouwbaarheidsinterval (BI) voor VE is afgeleid op basis van de voor de bewakingsperiode aangepaste Clopper-Pearson-methode.

Werkzaamheid van het vaccin bij deelnemers met of zonder eerdere SARS-CoV-2-infectie was vergelijkbaar met die bij deelnemers zonder eerdere SARS-CoV-2-infectie.

Aan criteria voor ernstige COVID-19 (zoals beschreven in het protocol, op basis van de definitie van de FDA en gemodificeerd voor kinderen) werd voldaan in 12 gevallen (8 COVID-19-mRNA-vaccin en 4 placebo) onder deelnemers van 6 maanden tot en met 4 jaar. Onder deelnemers van 6 maanden tot en met 23 maanden werd aan criteria voor ernstige COVID-19 voldaan in 3 gevallen (2 COVID-19-mRNA-vaccin en 1 placebo).

Immunogeniciteitsanalyses zijn uitgevoerd in de subgroep van 82 deelnemers van 6 tot en met 23 maanden (van onderzoek 3) en 143 deelnemers van 2 tot en met 4 jaar (van onderzoek 3) met immuunoverbrugging en zonder bewijs van infectie tot 1 maand na dosis 3 op basis van gegevens met afsluitende datum van 29 april 2022.

Met gebruikmaking van een microneutralisatietest tegen de referentiestam (USA_WA1/2020) werden 50% neutraliserende antistoftiters (NT50) tegen SARS-CoV-2 vergeleken tussen een immunogeniciteitssubgroep van fase 2/3-deelnemers van 6 tot en met 23 maanden en 2 tot en met 4 jaar uit onderzoek 3 op 1 maand na de primaire kuur van 3 doses en een willekeurig geselecteerde

subgroep van fase 2/3-deelnemers van 16 tot en met 25 jaar uit onderzoek 2 op 1 maand na de primaire kuur van 2 doses.

De primaire analyses voor immuunoverbrugging vergeleken de geometrisch gemiddelde titers (met gebruikmaking van een geometrisch gemiddelde ratio [GMR]) en de percentages voor serologische respons (gedefinieerd als het bereiken van een ≥ 4-voudige stijging van NT50 tegen SARS-CoV-2 ten opzichte van vóór dosis 1) bij de evalueerbare immunogeniciteitspopulatie van deelnemers zonder bewijs van eerdere SARS-CoV-2-infectie tot 1 maand na dosis 3 bij deelnemers van 6 tot en met 23 maanden en 2 tot en met 4 jaar en tot 1 maand na dosis 2 bij deelnemers van 16 tot en met 25 jaar. Voor beide leeftijdsgroepen werd voldaan aan de vooraf gespecificeerde criteria voor immuunoverbrugging voor zowel de GMR als het verschil in serologische respons (tabel 9).

Tabel 9. GMT's (NT50) voor SARS-CoV-2 en verschil in percentages van deelnemers met serologische respons 1 maand na de vaccinatiekuur – immuunoverbruggingssubgroep – deelnemers van 6 maanden tot en met 4 jaar (onderzoek 3) 1 maand na dosis 3 en deelnemers van 16 tot en met 25 jaar (onderzoek 2) 1 maand na dosis 2 – zonder bewijs van SARS-CoV-2-infectie – evalueerbare immunogeniciteitspopulatie

GMT's (NT50) voor SARS-CoV-2 1 maand na de vaccinatiekuur							
Neutralisatietest voor SARS-CoV-2 – NT50 (titer)[e]							
Leeftijd	**N[a]**	**GMT[b] (95%-BI[b]) (1 maand na dosis 3)**	**Leeftijd**	**N[a]**	**GMT[b] (95%-BI[b]) (1 maand na dosis 2)**	**Leeftijd**	**GMR[c,d] (95%-BI)**
2 tot en met 4 jaar	143	1.535,2 (1.388,2; 1.697,8)	16 tot en met 25 jaar	170	1.180,0 (1.066,6; 1.305,4)	2 tot en met 4 jaar/16 tot en met 25 jaar	1,30 (1,13; 1,50)
6 tot en met 23 maanden	82	1.406,5 (1.211,3; 1.633,1)	16 tot en met 25 jaar	170	1.180,0 (1.066,6; 1.305,4)	6 tot en met 23 maanden/ 16 tot en met 25 jaar	1,19 (1,00; 1,42)
Verschil in percentages van deelnemers met serologische respons 1 maand na de vaccinatiekuur							
Neutralisatietest voor SARS-CoV-2 – NT50 (titer)[e]							
Leeftijd	**N[a]**	**n[f] (%) (95%-BI[g]) (1 maand na dosis 3)**	**Leeftijd**	**N[a]**	**n[f] (%) (95%-BI[g]) (1 maand na dosis 2)**	**Leeftijd**	**Verschil in percentages voor serologische respons %[h] (95%-BI[i])[j]**
2 tot en met 4 jaar	141	141 (100,0) (97,4; 100,0)	16 tot en met 25 jaar	170	168 (98,8) (95,8; 99,9)	2 tot en met 4 jaar/16 tot en met 25 jaar	1,2 (1,5; 4,2)
6 tot en met 23 maanden	80	80 (100,0) (95,5; 100,0)	16 tot en met 25 jaar	170	168 (98,8) (95,8; 99,9)	6 tot en met 23 maanden/ 16 tot en met 25 jaar	1,2 (3,4; 4,2)

Afkortingen: BI = betrouwbaarheidsinterval; GMR = geometrisch gemiddelde ratio; GMT = geometrisch gemiddelde titer; LLOQ = *lower limit of quantitation* (onderste grens van kwantificatie);
NAAT = nucleïnezuuramplificatietest; N-bindend = nucleoproteïnebindend voor SARS-CoV-2; NT50 = 50% neutraliserende titer; SARS-CoV-2 = *severe acute respiratory syndrome*-coronavirus 2.
Opmerking: Deelnemers die geen serologisch of virologisch bewijs (tot 1 maand na de bloedafname na dosis 2 [onderzoek 2] of 1 maand na dosis 3 [onderzoek 3]) van eerdere SARS-CoV-2-infectie hadden (d.w.z.

[serum-]negatief voor N-bindende antistof na dosis 1, dosis 3 [onderzoek 3] en 1 maand na dosis 2 [onderzoek 2] of 1 maand na dosis 3 [onderzoek 3], SARS-CoV-2 niet gedetecteerd met behulp van NAAT [neusswab] bij de onderzoeksbezoeken van dosis 1, dosis 2 en dosis 3 [onderzoek 3], en een negatieve NAAT [neusswab] bij ieder ongepland bezoek tot 1 maand na de bloedafname na dosis 2 [onderzoek 2] of dosis 3 [onderzoek 3]) en geen medische voorgeschiedenis van COVID-19 hadden, werden in de analyse opgenomen.
Opmerking: Serologische respons wordt gedefinieerd als het bereiken van een ≥ 4-voudige stijging ten opzichte van de uitgangssituatie (vóór dosis 1). Als de meting in de uitgangssituatie lager is dan de LLOQ, wordt een testresultaat van ≥ 4 × LLOQ na vaccinatie beschouwd als een serologische respons.

a. N = aantal deelnemers met geldige en vastgestelde testresultaten voor de specifieke test op het specifieke tijdpunt van de toegediende dosis/bloedafname voor GMT's, en aantal deelnemers met geldige en vastgestelde testresultaten voor de specifieke test bij zowel de uitgangssituatie als op het specifieke tijdpunt van de toegediende dosis/bloedafname voor percentages voor serologische respons.
b. GMT's en 2-zijdige 95%-BI's zijn berekend door middel van de machtsverheffing van de gemiddelde logaritme van de titers en de overeenkomstige BI's (gebaseerd op de t-distributie van Student). Testresultaten lager dan de LLOQ werden vastgelegd op 0,5 × LLOQ.
c. GMR's en 2-zijdige 95%-BI's zijn berekend door de machtsverheffing van het gemiddelde verschil in de logaritmen van de titers (jongere leeftijdsgroep minus 16 tot en met 25 jaar) en het overeenstemmende BI (gebaseerd op de t-distributie van Student).
d. Voor elke jongere leeftijdsgroep (2 tot en met 4 jaar, 6 tot en met 23 maanden) wordt immuunoverbrugging, gebaseerd op de GMT, verklaard als de ondergrens van het 2-zijdige 95%-BI voor de GMR groter is dan 0,67 en de puntschatting van de GMR ≥ 0,8 is.
e. NT50 voor SARS-CoV-2 werd bepaald met behulp van de *mNeonGreen Virus Microneutralization Assay* voor SARS-CoV-2. De test maakt gebruik van een fluorescent reportervirus afkomstig van de USA_WA1/2020-stam en virusneutralisatie wordt afgelezen op monolagen van Vero-cellen. Het monster met NT50 wordt gedefinieerd als de omgekeerde serumverdunning waarbij 50% van het virus wordt geneutraliseerd.
f. n = aantal deelnemers met serologische respons voor de specifieke test op het specifieke tijdpunt van de toegediende dosis/bloedafname.
g. Exact 2-zijdig BI, gebaseerd op de Clopper-Pearson-methode.
h. Verschil in aantallen, uitgedrukt in procenten (jongere leeftijdsgroep minus 16 tot en met 25 jaar).
i. 2-zijdig BI, gebaseerd op de Miettinen-Nurminen-methode voor het verschil in aantallen, uitgedrukt in procenten.
j. Voor elke jongere leeftijdsgroep (2 tot en met 4 jaar, 6 tot en met 23 maanden) wordt immuunoverbrugging, gebaseerd op percentage serologische respons, verklaard als de ondergrens van het 2-zijdige 95%-BI voor het verschil in aantallen groter is dan -10,0%, op voorwaarde dat voldaan is aan de criteria voor immuunoverbrugging, gebaseerd op de GMR.

Pediatrische patiënten

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Niet van toepassing.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

Algemene toxiciteit

Ratten die Comirnaty intramusculair toegediend kregen (ze kregen eenmaal per week 3 volledige humane doses, wat leidde tot relatief hogere waarden bij ratten vanwege de verschillen in lichaamsgewicht), vertoonden licht injectieplaatsoedeem en -erytheem en toenames van witte bloedcellen (waaronder basofielen en eosinofielen), wat overeenstemde met een ontstekingsreactie,

alsook vacuolisatie van portale hepatocyten zonder bewijs van leverletsel. Alle effecten waren omkeerbaar.

Genotoxiciteit/carcinogeniciteit

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

Reproductietoxiciteit

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

((4-hydroxybutyl)azaandiyl)bis(hexaan-6,1-diyl)bis(2-hexyldecanoaat) (ALC-0315)
2-[(polyethyleenglycol)-2000]-N,N-ditetradecylacetamide (ALC-0159)
1,2-distearoyl-sn-glycero-3-fosfocholine (DSPC)
Cholesterol
Trometamol
Trometamolhydrochloride
Sucrose
Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacons

Het vaccin wordt bevroren bij -90 °C tot -60 °C ontvangen.
Bevroren vaccin kan na ontvangst bij -90 °C tot -60 °C of bij 2 °C tot 8 °C worden bewaard.

2 jaar indien bewaard bij -90 °C tot -60 °C.
Binnen de houdbaarheid van 2 jaar kunnen de ontdooide (eerder bevroren) injectieflacons gedurende maximaal 10 weken worden bewaard tussen 2 °C en 8 °C.

Ontdooiingsprocedure
Wanneer het vaccin bevroren bij -90 °C tot -60 °C wordt bewaard, kunnen verpakkingen met 10 injectieflacons gedurende 2 uur worden ontdooid bij 2 °C tot 8 °C of kunnen afzonderlijke injectieflacons gedurende 30 minuten worden ontdooid bij kamertemperatuur (maximaal 30 °C).

Ontdooide (eerder bevroren) injectieflacons
Bewaring en transport gedurende 10 weken bij 2 °C tot 8 °C binnen de houdbaarheid van 2 jaar.

- Wanneer het vaccin naar een bewaring bij 2 °C tot 8 °C wordt verplaatst, moet op de omdoos de bijgewerkte houdbaarheidsdatum worden genoteerd en moet het vaccin vóór de bijgewerkte houdbaarheidsdatum worden gebruikt of dan worden weggegooid. De oorspronkelijke houdbaarheidsdatum moet worden doorgestreept.
- Als het vaccin bij 2 °C tot 8 °C wordt ontvangen, moet het bij 2 °C tot 8 °C worden bewaard. De houdbaarheidsdatum op de omdoos moet zijn bijgewerkt, zodat deze de gekoelde houdbaarheidsdatum weergeeft, en de oorspronkelijke houdbaarheidsdatum moet zijn doorgestreept.

Vóór gebruik kunnen de ongeopende injectieflacons maximaal 12 uur bij temperaturen tussen 8 °C en 30 °C worden bewaard.
Ontdooide injectieflacons kunnen bij kamerlichtcondities worden gehanteerd.

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

Afhandeling van temperatuurafwijkingen tijdens gekoelde bewaring

- Stabiliteitsgegevens duiden erop dat de ongeopende injectieflacon geschikt blijft voor gebruik gedurende maximaal 10 weken indien bewaard bij temperaturen van -2 °C tot +2 °C, en binnen de bewaarperiode van 10 weken tussen 2 °C en 8 °C.
- Stabiliteitsgegevens duiden erop dat de injectieflacon maximaal 24 uur kan worden bewaard bij temperaturen van 8 °C tot 30 °C, inclusief de maximaal 12 uur na de eerste keer te zijn aangeprikt.

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

Verdund geneesmiddel

Na verdunning met natriumchlorideoplossing (9 mg/ml; 0,9%) voor injectie zijn chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik aangetoond gedurende 12 uur bij 2 °C tot 30 °C, inclusief een transporttijd van maximaal 6 uur. Vanuit microbiologisch standpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt, tenzij de methode voor verdunning het risico op microbiële verontreiniging uitsluit. Als het niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn bij gebruik de bewaartijden en -condities de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de vriezer bij -90 °C tot -60 °C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.
Tijdens bewaring moet blootstelling aan kamerlicht tot een minimum worden beperkt en moet blootstelling aan direct zonlicht en ultraviolet licht worden vermeden.

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

0,4 ml concentraat voor dispersie in een heldere injectieflacon voor meervoudige dosering (type I-glas) van 2 ml met een stop (synthetisch broombutylrubber) en een kastanjebruine plastic flip-offdop met aluminium verzegeling. Elke injectieflacon bevat 10 doses; zie rubriek 6.6.

Verpakkingsgrootte: 10 injectieflacons

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Instructies voor hanteren vóór gebruik

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

- **Controleer** of de injectieflacon een **kastanjebruine plastic dop** heeft en of de **productnaam Comirnaty 3 microgram/dosis concentraat voor dispersie voor injectie** is (zuigelingen en kinderen van 6 maanden tot en met 4 jaar).
- Als de injectieflacon een andere productnaam vermeldt op het etiket, raadpleeg dan de Samenvatting van de productkenmerken voor die formulering.
- Als de injectieflacon bevroren wordt bewaard, moet de inhoud vóór gebruik worden ontdooid. Breng bevroren injectieflacons over naar een omgeving van 2 °C tot 8 °C om te ontdooien; het kan 2 uur duren om een verpakking met 10 injectieflacons te ontdooien. Zorg ervoor dat de injectieflacons vóór gebruik volledig zijn ontdooid.
- Wanneer de injectieflacons naar bewaring bij 2 °C tot 8 °C worden verplaatst, moet de houdbaarheidsdatum op de doos worden bijgewerkt.
- Ongeopende injectieflacons kunnen **maximaal 10 weken bij 2 °C tot 8 °C worden bewaard**; de gedrukte uiterste houdbaarheidsdatum (EXP) mag niet worden overschreden.
- Als alternatief kunnen afzonderlijke, bevroren injectieflacons gedurende 30 minuten bij temperaturen tot 30 °C worden ontdooid.
- Vóór gebruik kan de ongeopende injectieflacon maximaal 12 uur bij een temperatuur tot 30 °C worden bewaard. Ontdooide injectieflacons kunnen bij kamerlichtcondities worden gehanteerd.

Verdunnen

- Laat de ontdooide injectieflacon op kamertemperatuur komen en keer de injectieflacon voorafgaand aan verdunning voorzichtig 10 maal om. Niet schudden.
- Vóór verdunning kan de ontdooide dispersie witte tot gebroken witte, ondoorzichtige, amorfe deeltjes bevatten.
- Verdun het ontdooide vaccin in zijn oorspronkelijke injectieflacon met **2,2 ml natriumchlorideoplossing (9 mg/ml; 0,9%) voor injectie** met behulp van een naald van 21 gauge of dunner en aseptische technieken.
- Maak, alvorens de naald te verwijderen uit de stop van de injectieflacon, de druk in de injectieflacon gelijk door 2,2 ml lucht op te trekken in de lege spuit voor verdunningsmiddel.
- Keer de verdunde dispersie voorzichtig 10 maal om. Niet schudden.
- Het verdunde vaccin moet een witte tot gebroken witte dispersie zijn waarin geen deeltjes zichtbaar zijn. Gebruik het verdunde vaccin niet als er vreemde deeltjes aanwezig zijn of als er sprake is van verkleuring.
- Noteer na verdunning op de injectieflacons de **betreffende datum en het betreffende tijdstip voor weggooien**.
- Bewaar ze **na verdunning** bij 2 °C tot 30 °C en gebruik ze binnen **12 uur**.
- Vries de verdunde dispersie niet in en schud er niet mee. Laat de verdunde dispersie, indien gekoeld, vóór gebruik op kamertemperatuur komen.

Bereiden van doses van 0,2 ml

- Na verdunning bevat de injectieflacon 2,6 ml, waaruit 10 doses van 0,2 ml kunnen worden opgetrokken.
- Reinig op aseptische wijze de stop van de injectieflacon met een antiseptisch doekje voor eenmalig gebruik.
- Trek 0,2 ml Comirnaty op voor zuigelingen en kinderen van 6 maanden tot en met 4 jaar. Gebruik **spuiten en/of naalden met een kleine dode ruimte** om 10 doses uit een enkele injectieflacon te kunnen optrekken. De dode ruimte van de combinatie van spuit en naald mag maximaal 35 microliter zijn. Als standaardspuiten en -naalden worden gebruikt, is er mogelijk niet voldoende volume om tien doses uit een enkele injectieflacon op te trekken.

- Elke dosis moet 0,2 ml vaccin bevatten.
- Gooi de injectieflacon en het overblijvende volume weg als de hoeveelheid vaccin die in de injectieflacon overblijft, geen volledige dosis van 0,2 ml kan opleveren.
- Gooi ongebruikt vaccin binnen 12 uur na verdunning weg.

Verwijderen

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

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

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

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

EU/1/20/1528/010

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21 december 2020
Datum van laatste verlenging: 10 oktober 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

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

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

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 microgram)/dosis dispersie voor injectie
COVID-19-mRNA-vaccin

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Dit is een injectieflacon met een grijze dop voor eenmalige of meervoudige dosering. Niet verdunnen vóór gebruik.

Eén injectieflacon voor eenmalige dosering bevat 1 dosis van 0,3 ml; zie rubriek 4.2 en 6.6.

Eén injectieflacon voor meervoudige dosering (2,25 ml) bevat 6 doses van 0,3 ml; zie rubriek 4.2 en 6.6.

Eén dosis (0,3 ml) bevat 15 microgram tozinameran en 15 microgram famtozinameran, een COVID-19-mRNA-vaccin (nucleoside-gemodificeerd, ingebed in lipidenanodeeltjes).

Tozinameran is een enkelstrengs, 5'-*capped* boodschapper-RNA (mRNA), geproduceerd met behulp van een celvrije in-vitrotranscriptie van de overeenkomende DNA-sjablonen, die voor het virale spike-eiwit (S-eiwit) van SARS-CoV-2 (Original) coderen. Famtozinameran is een enkelstrengs, 5'-*capped* boodschapper-RNA (mRNA), geproduceerd met behulp van een celvrije in-vitrotranscriptie van de overeenkomende DNA-sjablonen, die voor het virale spike-eiwit (S-eiwit) van SARS-CoV-2 (Omicron BA.4-5) coderen.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

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

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 microgram)/dosis dispersie voor injectie is geïndiceerd voor actieve immunisatie bij personen van 12 jaar en ouder, ter preventie van COVID-19 die wordt veroorzaakt door SARS-CoV-2.

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Personen van 12 jaar en ouder
Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 wordt intramusculair toegediend als een enkele dosis van 0,3 ml voor personen van 12 jaar en ouder, ongeacht de voorafgaande COVID-19-vaccinatiestatus (zie rubriek 4.4 en 5.1).

Voor personen die eerder zijn gevaccineerd met een COVID-19-vaccin moet Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 ten minste 3 maanden na de meest recente dosis van een COVID-19-vaccin worden toegediend.

Ernstig immuungecompromitteerde personen van 12 jaar en ouder
Bij personen die ernstig immuungecompromitteerd zijn, kunnen aanvullende doses worden toegediend in overeenstemming met de nationale aanbevelingen (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten
Er zijn pediatrische formuleringen beschikbaar voor zuigelingen van 6 maanden en ouder en kinderen jonger dan 12 jaar. Raadpleeg voor details de Samenvatting van de productkenmerken voor andere formuleringen.

De veiligheid en werkzaamheid van het vaccin bij zuigelingen jonger dan 6 maanden zijn nog niet vastgesteld.

Oudere patiënten
Bij oudere personen ≥ 65 jaar is een aanpassing van de dosis niet noodzakelijk.

Wijze van toediening

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 microgram)/dosis dispersie voor injectie moet intramusculair worden toegediend (zie rubriek 6.6). Niet verdunnen vóór gebruik.

De plaats is bij voorkeur de deltaspier van de bovenarm.

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

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

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

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

Injectieflacons voor eenmalige dosering
De injectieflacons van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 voor eenmalige dosering bevatten 1 vaccindosis van 0,3 ml.

- Een enkele dosis van 0,3 ml Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 moet worden opgetrokken.
- De injectieflacon en het overblijvende volume moeten worden weggegooid.
- Overblijvend vaccin van meerdere injectieflacons mag niet worden samengevoegd.

Injectieflacons voor meervoudige dosering
De injectieflacons van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 voor meervoudige dosering bevatten 6 vaccindoses van 0,3 ml. Om 6 doses uit een enkele injectieflacon te kunnen optrekken, moeten spuiten en/of naalden met een kleine dode ruimte worden gebruikt. De dode ruimte van de combinatie van spuit en naald mag maximaal 35 microliter zijn. Als standaardspuiten en -naalden worden gebruikt, is er mogelijk niet voldoende volume om een zesde dosis uit een enkele injectieflacon op te trekken. Ongeacht het type spuit en naald:

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

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

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

Algemene aanbevelingen

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

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

Myocarditis en pericarditis
Er is een verhoogd risico op myocarditis en pericarditis na vaccinatie met Comirnaty. Deze aandoeningen kunnen binnen enkele dagen na vaccinatie optreden en deden zich voornamelijk voor binnen 14 dagen. Ze werden vaker waargenomen na de tweede vaccinatie, en vaker bij jongens en jonge mannen (zie rubriek 4.8). De beschikbare gegevens wijzen erop dat de meeste gevallen herstellen. In sommige gevallen was ondersteuning op de intensive care nodig en er zijn fatale gevallen waargenomen.

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg moeten alert zijn op de tekenen en symptomen van myocarditis en pericarditis. Gevaccineerde personen (waaronder ouders of zorgverleners) moeten worden geïnstrueerd om onmiddellijk medische hulp in te roepen indien zij symptomen ontwikkelen die wijzen op myocarditis of pericarditis zoals (acute en aanhoudende) pijn op de borst, kortademigheid of hartkloppingen na vaccinatie.

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg moeten de richtlijnen en/of specialisten raadplegen om deze aandoening te diagnosticeren en te behandelen.

Angstgerelateerde reacties
Angstgerelateerde reacties, waaronder vasovagale reacties (syncope), hyperventilatie of stressgerelateerde reacties (bijvoorbeeld duizeligheid, hartkloppingen, versnelde hartslag, veranderingen in bloeddruk, paresthesie, hypo-esthesie en zweten), kunnen zich in verband met het vaccinatieproces zelf voordoen. Stressgerelateerde reacties zijn tijdelijk van aard en verdwijnen vanzelf. Personen moeten worden geadviseerd dat ze de vaccinatieverlener van de symptomen op de

hoogte moeten stellen voor evaluatie. Het is belangrijk dat voorzorgen worden genomen om letsel als gevolg van flauwvallen te voorkomen.

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

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

Immuungecompromitteerde personen
De werkzaamheid en veiligheid van het vaccin zijn niet beoordeeld bij immuungecompromitteerde personen, waaronder personen die met immunosuppressiva worden behandeld. De werkzaamheid van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 kan minder zijn bij immuungecompromitteerde personen.

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

Beperkingen van de effectiviteit van het vaccin
Zoals met alle vaccins is het mogelijk dat een vaccinatie met Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 niet bij alle gevaccineerden bescherming biedt. Personen zijn mogelijk pas 7 dagen na hun vaccinatie volledig beschermd.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 kan gelijktijdig met een seizoensgriepvaccin worden toegediend.

Verschillende injecteerbare vaccins moeten op verschillende injectieplaatsen worden gegeven.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn nog geen gegevens beschikbaar over het gebruik van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tijdens de zwangerschap.

Uit een grote hoeveelheid observationele gegevens over zwangere vrouwen die tijdens het tweede en derde trimester gevaccineerd zijn met het aanvankelijk goedgekeurde Comirnaty-vaccin blijkt echter geen toegenomen aantal negatieve zwangerschapsuitkomsten. Hoewel op dit moment gegevens over zwangerschapsuitkomsten na vaccinatie in het eerste trimester beperkt zijn, is er geen verhoogd risico op een miskraam waargenomen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten voor de zwangerschap, de ontwikkeling van het embryo/de foetus, de bevalling of postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3). Op basis van gegevens die beschikbaar zijn over andere vaccinvarianten kan Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tijdens de zwangerschap worden gebruikt.

Borstvoeding

Er zijn nog geen gegevens beschikbaar over het gebruik van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tijdens borstvoeding.

Er worden echter geen effecten op met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen verwacht aangezien de systemische blootstelling van de borstvoeding gevende vrouw aan het vaccin

verwaarloosbaar is. Observationele gegevens over vrouwen die borstvoeding gaven na vaccinatie met het aanvankelijk goedgekeurde Comirnaty-vaccin wezen niet op een risico op negatieve effecten bij met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 kan tijdens borstvoeding worden gebruikt.

Vruchtbaarheid

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

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

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Bepaalde bijwerkingen die in rubriek 4.8 worden vermeld, kunnen echter tijdelijk een invloed hebben op de rijvaardigheid of op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De veiligheid van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 is afgeleid van veiligheidsgegevens van voor Comirnaty en Omicron aangepaste vaccins.

Comirnaty 30 mcg
Deelnemers van 16 jaar en ouder – na 2 doses
In onderzoek 2 kregen in totaal 22.026 deelnemers van 16 jaar of ouder ten minste 1 dosis Comirnaty en kregen in totaal 22.021 deelnemers van 16 jaar of ouder een placebo (waaronder respectievelijk 138 en 145 adolescenten van 16 en 17 jaar oud in de vaccingroep en de placebogroep). In totaal kregen 20.519 deelnemers van 16 jaar of ouder 2 doses Comirnaty.

Op het moment van de analyse van onderzoek 2, met de afsluitende datum van 13 maart 2021 voor de gegevens van de placebogecontroleerde, geblindeerde follow-upperiode tot en met de datum van opheffen van de blindering voor de deelnemers, werden in totaal 25.651 (58,2%) deelnemers (13.031 Comirnaty en 12.620 placebo) van 16 jaar en ouder gedurende ≥ 4 maanden na de tweede dosis gevolgd. Deze analyse omvatte in totaal 15.111 (7.704 Comirnaty en 7.407 placebo) deelnemers van 16 tot en met 55 jaar oud en in totaal 10.540 (5.327 Comirnaty en 5.213 placebo) deelnemers van 56 jaar en ouder.

De meest frequent voorkomende bijwerkingen bij deelnemers van 16 jaar en ouder die 2 doses hadden gekregen, waren: injectieplaatspijn (> 80%), vermoeidheid (> 60%), hoofdpijn (> 50%), myalgie (> 40%), koude rillingen (> 30%), artralgie (> 20%), pyrexie en zwelling van injectieplaats (> 10%); ze waren doorgaans licht of matig intens en verdwenen binnen een paar dagen na vaccinatie. Een iets lagere frequentie van reactogeniciteitsvoorvallen ging gepaard met een hogere leeftijd.

Het veiligheidsprofiel bij 545 deelnemers van 16 jaar en ouder die Comirnaty kregen en seropositief waren voor SARS-CoV-2 in de uitgangssituatie was vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel dat is waargenomen bij de algemene populatie.

Adolescenten van 12 tot 15 jaar – na 2 doses
In een analyse van langetermijn-veiligheidsfollow-up in onderzoek 2 waren 2.260 adolescenten (1.131 Comirnaty en 1.129 placebo) 12 tot 15 jaar oud. Van hen werden 1.559 adolescenten (786 Comirnaty en 773 placebo) gevolgd gedurende ≥ 4 maanden na de tweede dosis Comirnaty.

Het algemene veiligheidsprofiel van Comirnaty bij adolescenten van 12 tot 15 jaar was vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel dat is waargenomen bij deelnemers van 16 jaar en ouder. De meest frequent voorkomende bijwerkingen bij adolescenten van 12 tot 15 jaar die 2 doses hadden gekregen, waren

injectieplaatspijn (> 90%), vermoeidheid en hoofdpijn (> 70%), myalgie en koude rillingen (> 40%), artralgie en pyrexie (> 20%).

Deelnemers van 12 jaar en ouder – na een boosterdosis
Een subgroep van deelnemers van fase 2/3-onderzoek 2 met daarin 306 volwassenen van 18 tot 55 jaar oud, die de oorspronkelijke kuur van 2 doses Comirnaty hadden voltooid, kregen ongeveer 6 maanden (bereik van 4,8 tot 8,0 maanden) na toediening van dosis 2 een boosterdosis van Comirnaty. Voor deelnemers die een boosterdosis kregen, bedroeg de mediane follow-upperiode in het algemeen 8,3 maanden (bereik: 1,1 tot 8,5 maanden) en voor 301 deelnemers bedroeg de follow-upperiode ≥ 6 maanden na de boosterdosis tot de afsluitende datum (22 november 2021).

Het algemene veiligheidsprofiel voor de boosterdosis was vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel waargenomen na 2 doses. De meest frequent voorkomende bijwerkingen bij deelnemers van 18 tot 55 jaar oud waren injectieplaatspijn (> 80%), vermoeidheid (> 60%), hoofdpijn (> 40%), myalgie (> 30%), koude rillingen en artralgie (> 20%).

In onderzoek 4, een placebogecontroleerd boosteronderzoek, kregen deelnemers van 16 jaar en ouder die uit onderzoek 2 werden gerekruteerd ten minste 6 maanden na de tweede dosis Comirnaty een boosterdosis van Comirnaty (5.081 deelnemers) of placebo (5.044 deelnemers). Voor deelnemers die een boosterdosis kregen, bedroeg de mediane follow-upperiode in het algemeen 2,8 maanden (bereik: 0,3 tot 7,5 maanden) na de boosterdosis in de geblindeerde, placebogecontroleerde follow-upperiode tot de afsluitende datum (8 februari 2022). Van deze deelnemers werden 1.281 deelnemers (895 Comirnaty en 386 placebo) gevolgd gedurende ≥ 4 maanden na de boosterdosis van Comirnaty. Er werden geen nieuwe bijwerkingen van Comirnaty vastgesteld.

Een subgroep van deelnemers van fase 2/3-onderzoek 2 met daarin 825 adolescenten van 12 tot 15 jaar oud, die de oorspronkelijke kuur van 2 doses Comirnaty hadden voltooid, kregen ongeveer 11,2 maanden (bereik van 6,3 tot 20,1 maanden) na toediening van dosis 2 een boosterdosis van Comirnaty. Voor deelnemers die een boosterdosis kregen, bedroeg de mediane follow-upperiode in het algemeen 9,5 maanden (bereik: 1,5 tot 10,7 maanden) op basis van de gegevens tot en met de afsluitende datum (3 november 2022). Er werden geen nieuwe bijwerkingen van Comirnaty vastgesteld.

<u>*Boosterdosis na primaire vaccinatie met een ander goedgekeurd COVID-19-vaccin*</u>
In 5 onafhankelijke onderzoeken naar het gebruik van een boosterdosis van Comirnaty bij personen die de primaire vaccinatie hadden voltooid met een ander goedgekeurd COVID-19-vaccin (heterologe boosterdosis), werden geen nieuwe veiligheidsproblemen vastgesteld (zie rubriek 5.1).

<u>*Voor Omicron aangepast Comirnaty*</u>
Deelnemers van 12 jaar en ouder – na een boosterdosis van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (vierde dosis)
In een subgroep van onderzoek 5 (fase 2/3) kregen 107 deelnemers van 12 tot en met 17 jaar, 313 deelnemers van 18 tot en met 55 jaar en 306 deelnemers van 56 jaar en ouder die 3 doses van Comirnaty hadden voltooid, een boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 microgram) 5,4 tot 16,9 maanden na toediening van dosis 3. Deelnemers die een boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 kregen, werden gedurende een mediane periode van ten minste 1,5 maanden gevolgd.

Het algemene veiligheidsprofiel voor de boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 was vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel waargenomen na 3 doses. De meest frequent voorkomende bijwerkingen bij deelnemers van 12 jaar en ouder waren injectieplaatspijn (> 60%), vermoeidheid (> 50%), hoofdpijn (> 40%), spierpijn (> 20%), koude rillingen (> 10%) en gewrichtspijn (> 10%).

Lijst in tabelvorm van bijwerkingen afkomstig van klinische onderzoeken met Comirnaty en Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 en van ervaring met Comirnaty na verlening van de handelsvergunning bij personen van 12 jaar en ouder

Bijwerkingen die zijn waargenomen tijdens klinische onderzoeken worden hieronder vermeld overeenkomstig de volgende frequentiecategorieën: zeer vaak (≥1/10), vaak (≥1/100, <1/10), soms (≥1/1.000, <1/100), zelden (≥1/10.000, <1/1.000), zeer zelden (<1/10.000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1. Bijwerkingen van Comirnaty en Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 in klinische onderzoeken en bij ervaring met Comirnaty na verlening van de handelsvergunning bij personen van 12 jaar en ouder

Systeem/orgaanklasse	**Frequentie**	**Bijwerkingen**
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Vaak	Lymfadenopathie[a]
Immuunsysteemaandoeningen	Soms	Overgevoeligheidsreacties (bijv. rash, pruritus, urticaria[b], angio-oedeem[b])
	Niet bekend	Anafylaxie
Voedings- en stofwisselings-stoornissen	Soms	Verminderde eetlust
Psychische stoornissen	Soms	Insomnia
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Hoofdpijn
	Soms	Duizeligheid[d]; lethargie
	Zelden	Acute perifere gelaatsparalyse[c]
	Niet bekend	Paresthesie[d]; hypo-esthesie[d]
Hartaandoeningen	Zeer zelden	Myocarditis[d]; pericarditis[d]
Maagdarmstelselaandoeningen	Zeer vaak	Diarree[d]
	Vaak	Nausea; braken[d]
Huid- en onderhuidaandoeningen	Soms	Hyperhidrose; nachtzweten
	Niet bekend	Erythema multiforme[d]
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Zeer vaak	Artralgie; myalgie
	Soms	Pijn in extremiteit[e]
Voortplantings-stelsel- en borstaandoeningen	Niet bekend	Hevige menstruele bloedingen[h]
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Injectieplaatspijn; vermoeidheid; koude rillingen; pyrexie[f]; zwelling van injectieplaats
	Vaak	Injectieplaatsroodheid
	Soms	Asthenie; malaise; injectieplaats-pruritus
	Niet bekend	Uitgebreide zwelling van de gevaccineerde ledemaat[d]; zwelling van het gezicht[g]

a. Bij deelnemers van 5 jaar en ouder werd een hogere frequentie van lymfadenopathie gemeld na een boosterdosis (≤ 2,8%) dan na een primaire dosis (≤ 0,9%) van het vaccin.
b. De frequentiecategorie voor urticaria en angio-oedeem is ‘zelden’.
c. Gedurende de follow-upperiode voor de veiligheid van het klinische onderzoek tot 14 november 2020 is acute perifere gelaatsparalyse (of verlamming) gemeld door vier deelnemers in de groep met het COVID-19-mRNA-vaccin. De gelaatsparalyse startte op dag 37 na dosis 1 (die deelnemer kreeg dosis 2 niet) en op dag 3, 9 en 48 na dosis 2. Er zijn geen gevallen van acute perifere gelaatsparalyse (of verlamming) gemeld in de placebogroep.
d. Bijwerkingen vastgesteld na verlening van de handelsvergunning.
e. Verwijst naar de gevaccineerde arm.
f. Een hogere frequentie van pyrexie is waargenomen na de tweede dosis in vergelijking met de eerste dosis.
g. In de postmarketingfase is melding gemaakt van zwelling van het gezicht bij personen die het vaccin toegediend kregen die eerder huidvullers (‘fillers’) hebben gebruikt.
h. De meeste gevallen bleken niet ernstig en tijdelijk van aard te zijn.

Veiligheid bij gelijktijdige toediening van vaccins

In onderzoek 8, een fase III-onderzoek, werden deelnemers van 18 tot en met 64 jaar oud die Comirnaty gelijktijdig toegediend kregen met een vierwaardig geïnactiveerd seizoensgriepvaccin (*seasonal inactivated influenza vaccine*, SIIV), 1 maand later gevolgd door placebo, vergeleken met deelnemers die een geïnactiveerd griepvaccin met placebo kregen, 1 maand later gevolgd door alleen Comirnaty (n=553 tot 564 deelnemers in elke groep). Voorvallen van reactogeniciteit werden vaker gemeld door deelnemers die Comirnaty gelijktijdig met vierwaardig SIIV toegediend kregen dan door deelnemers die alleen Comirnaty kregen, maar over het geheel genomen waren de voorvallen van reactogeniciteit voornamelijk licht tot matig van ernst. De vaakst gemelde bijwerkingen in de groep met gelijktijdige toediening en na alleen Comirnaty waren injectieplaatspijn (respectievelijk 86,2% en 84,4%), vermoeidheid (respectievelijk 64,0% en 50,8%) en hoofdpijn (respectievelijk 47,2% en 37,8%).

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Myocarditis en pericarditis
Het verhoogde risico op myocarditis na vaccinatie met Comirnaty is het grootst bij jongens en jonge mannen (zie rubriek 4.4).

In twee grote Europese farmaco-epidemiologische studies werd het extra risico bij jongens en jonge mannen na de tweede dosis Comirnaty geraamd. Uit één studie bleek dat er bij mannen van 12-29 jaar in een periode van 7 dagen na de tweede dosis ongeveer 0,265 (95%-BI 0,255 - 0,275) meer gevallen van myocarditis per 10.000 personen optraden dan bij niet-blootgestelde personen. In een andere studie traden er bij mannen van 16-24 jaar in een periode van 28 dagen na de tweede dosis 0,56 (95%-BI 0,37 - 0,74) meer gevallen van myocarditis per 10.000 personen op dan bij niet-blootgestelde personen.

Beperkte gegevens duiden erop dat het risico op myocarditis en pericarditis na vaccinatie met Comirnaty bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar lager is dan bij de leeftijd van 12 tot en met 17 jaar.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

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

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: vaccins, virale vaccins, ATC-code: J07BN01

Werkingsmechanisme

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

Werkzaamheid

Voor Omicron aangepast Comirnaty
Immunogeniciteit bij deelnemers van 12 jaar en ouder – na de boosterdosis (vierde dosis)
In een analyse van een subgroep van onderzoek 5 kregen 105 deelnemers van 12 tot en met 17 jaar, 297 deelnemers van 18 tot en met 55 jaar en 286 deelnemers van 56 jaar en ouder die eerder een primaire reeks van 2 doses en een boosterdosis van Comirnaty hadden gekregen, een boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. Bij deelnemers van 12 tot en met 17 jaar, 18 tot en met 55 jaar en 56 jaar en ouder was respectievelijk 75,2%, 71,7% en 61,5% positief voor SARS-CoV-2 bij de uitgangssituatie.

Analyses van 50% neutraliserende antistoftiters (NT50) tegen Omicron BA.4-5 en tegen een referentiestam bij deelnemers van 56 jaar en ouder die een boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 kregen in onderzoek 5, vergeleken met een subgroep van deelnemers van onderzoek 4 die een boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty kregen, toonden superioriteit aan van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 ten opzichte van Comirnaty op basis van geometrisch gemiddelde ratio (GMR), niet-inferioriteit op basis van verschil in percentages voor serologische respons met betrekking tot een respons tegen Omicron BA.4-5 en niet-inferioriteit van immuunrespons tegen de referentiestam op basis van GMR (tabel 2).

Analyses van NT50 tegen Omicron BA.4/BA.5 bij deelnemers van 18 tot en met 55 jaar, vergeleken met deelnemers van 56 jaar en ouder, die een boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 kregen in onderzoek 5 toonden niet-inferioriteit aan van respons tegen Omicron BA.4-5 bij deelnemers van 18 tot en met 55 jaar, vergeleken met deelnemers van 56 jaar en ouder, voor zowel GMR als verschil in percentages voor serologische respons (tabel 2).

Het onderzoek beoordeelde ook het niveau van NT50 van de stam tegen Omicron BA.4-5 SARS-CoV-2 en de referentiestam vóór vaccinatie en 1 maand na vaccinatie bij deelnemers die een boosterdosis (vierde dosis) kregen (tabel 3).

Tabel 2. GMT's (NT50) voor SARS-CoV-2 en verschil in percentages van deelnemers met serologische respons 1 maand na de vaccinatiekuur – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 van onderzoek 5 en Comirnaty van subgroep van onderzoek 4 – deelnemers met en zonder bewijs van SARS-CoV-2-infectie – evalueerbare immunogeniciteitspopulatie

GMT's (NT50) voor SARS-CoV-2 1 maand na de vaccinatiekuur								
	Onderzoek 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				**Subgroep van onderzoek 4 Comirnaty**		**Vergelijking leeftijdsgroep**	**Vergelijking vaccingroep**
	18 tot en met 55 jaar		**56 jaar en ouder**		**56 jaar en ouder**		**Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 18 tot en met 55 jaar/≥ 56 jaar**	**≥ 56 jaar Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 /Comirnaty**
Neutralisatietest voor SARS-CoV-2	**n[a]**	**GMT[c] (95%-BI[c])**	**n[a]**	**GMT[b] (95%-BI[b])**	**n[a]**	**GMT[b] (95%-BI[b])**	**GMR[c] (95%-BI[c])**	**GMR[c] (95%-BI[c])**
Omicron BA.4-5 - NT50 (titer)[d]	297	4.455,9 (3.851,7; 5.154,8)	284	4.158,1 (3.554,8; 4.863,8)	282	938,9 (802,3; 1.098,8)	0,98 (0,83; 1,16)[e]	2,91 (2,45; 3,44)[f]
Referentiestam – NT50 (titer)[d]	-	-	286	16.250,1 (14.499,2; 18.212,4)	289	10.415,5 (9.366,7; 11.581,8)	-	1,38 (1,22; 1,56)[g]
Verschil in percentages van deelnemers met serologische respons 1 maand na de vaccinatiekuur								
	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				**Subgroep van onderzoek 4 Comirnaty**		**Vergelijking leeftijdsgroep**	**Vergelijking vaccingroep ≥ 56 jaar**
	18 tot en met 55 jaar		**56 jaar en ouder**		**56 jaar en ouder**		**Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 18 tot en met 55 jaar/≥ 56 jaar**	**Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 /Comirnaty**
Neutralisatietest voor SARS-CoV-2	**N[h]**	**n[i] (%) (95%-BI[k])**	**N[h]**	**n[i] (%) (95%-BI[k])**	**N[h]**	**n[i] (%) (95%-BI[j])**	**Verschil[k] (95%-BI[l])**	**Verschil[k] (95%-BI[l])**
Omicron BA.4-5 - NT50 (titer)[d]	294	180 (61,2) (55,4; 66,8)	282	188 (66,7) (60,8; 72,1)	273	127 (46,5) (40,5; 52,6)	-3,03 (-9,68; 3,63)[m]	26,77 (19,59; 33,95)[n]

Afkortingen: BI = betrouwbaarheidsinterval; GMR = geometrisch gemiddelde ratio; GMT = geometrisch gemiddelde titer; LLOQ = *lower limit of quantitation* (onderste grens van kwantificatie); LS = *least squares* (kleinste kwadraten); NT50 = 50% neutraliserende titer; SARS-CoV-2 = *severe acute respiratory syndrome*-coronavirus 2.

Opmerking: Serologische respons wordt gedefinieerd als het bereiken van een ≥ 4-voudige stijging ten opzichte van de uitgangssituatie. Als de meting in de uitgangssituatie lager is dan de LLOQ, wordt een testresultaat van ≥ 4 × LLOQ na vaccinatie beschouwd als een serologische respons

a. n = aantal deelnemers met geldige en vastgestelde testresultaten voor de gespecificeerde test bij het vermelde tijdpunt voor bloedafname.
b. GMT's en 2-zijdige 95%-BI's zijn berekend door middel van de machtsverheffing van de gemiddelde logaritme van de titers en de overeenkomstige BI's (gebaseerd op de t-distributie van Student). Testresultaten lager dan de LLOQ werden vastgelegd op 0,5 × LLOQ.
c. GMR's en 2-zijdige 95%-BI's zijn berekend door middel van machtsverheffing van het verschil van LS-gemiddelden en de overeenkomstige BI's op basis van de analyse van logaritmisch getransformeerde neutraliserende titers met gebruikmaking van een model van lineaire regressie met de termen neutraliserende titer in de uitgangssituatie (logaritmische schaal) en vaccingroep of leeftijdsgroep.

d. NT50 voor SARS-CoV-2 zijn bepaald met gebruikmaking van een gevalideerd testplatform met 384 wells (oorspronkelijke stam [USA-WA1/2020, geïsoleerd in januari 2020] en Omicron B.1.1.529 subvariant BA.4/BA.5).
e. Niet-inferioriteit wordt verklaard als de onderste grens van het 2-zijdige 95%-BI voor de GMR groter is dan 0,67.
f. Superioriteit wordt verklaard als de onderste grens van het 2-zijdige 95%-BI voor de GMR groter is dan 1.
g. Niet-inferioriteit wordt verklaard als de onderste grens van het 2-zijdige 95%-BI voor de GMR groter is dan 0,67 en de puntschatting van de GMR ≥ 0,8 is.
h. N = aantal deelnemers met geldige en vastgestelde testresultaten voor de gespecificeerde test op zowel het tijdpunt vóór vaccinatie als het vermelde tijdpunt voor bloedafname. Deze waarde is de noemer voor de procentuele berekening.
i. n = aantal deelnemers met serologische respons voor de vermelde test op het vermelde tijdpunt voor bloedafname.
j. Exact 2-zijdig BI, gebaseerd op de Clopper-Pearson-methode.
k. Verschil in aantallen, uitgedrukt in procenten.
l. 2-zijdig BI gebaseerd op de Miettinen-Nurminen-methode, gestratificeerd volgens categorie van neutraliserende titer bij de uitgangssituatie (< mediaan, ≥ mediaan) voor het verschil in aantallen. De mediaan van neutraliserende titers bij de uitgangssituatie werd berekend op basis van de gebundelde gegevens in 2 vergelijkende groepen.
m. Niet-inferioriteit wordt verklaard als de onderste grens van het 2-zijdige 95%-BI voor het verschil in percentages van deelnemers met serologische respons >- 10% is.
n. Niet-inferioriteit wordt verklaard als de onderste grens van het 2-zijdige 95%-BI voor het verschil in percentages van deelnemers met serologische respons >- 5% is.

Tabel 3. Geometrisch gemiddelde titers – subgroepen met Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 van onderzoek 5 – vóór en 1 maand na een boosterdosis (vierde dosis) – deelnemers van 12 jaar en ouder – met of zonder bewijs van infectie – evalueerbare immunogeniciteitspopulatie

Neutralisatietest voor SARS-CoV-2	**Tijdpunt voor bloedafname**	**Comirnaty Original/Omicron BA.4-5**					
		12 tot en met 17 jaar		**18 tot en met 55 jaar**		**56 jaar en ouder**	
		n[b]	**GMT[c] (95%-BI[c])**	**n[b]**	**GMT[c] (95%-BI[c])**	**n[b]**	**GMT[c] (95%-BI[c])**
Omicron BA.4-5 - NT50 (titer)[d]	Vóór vaccinatie	104	1.105,8 (835,1; 1.464,3)	294	569,6 (471,4; 688,2)	284	458,2 (365,2; 574,8)
	1 maand	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)
Referentiestam – NT50 (titer)[d]	Vóór vaccinatie	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 maand	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)

Afkortingen: BI = betrouwbaarheidsinterval; GMT = geometrisch gemiddelde titer; LLOQ = *lower limit of quantitation* (onderste grens van kwantificatie); NT50 = 50% neutraliserende titer; SARS-CoV-2 = *severe acute respiratory syndrome*-coronavirus 2.

a. In het protocol gespecificeerd tijdpunt voor bloedafname.
b. n = aantal deelnemers met geldige en vastgestelde testresultaten voor de gespecificeerde test bij het vermelde tijdpunt voor bloedafname.
c. GMT's en 2-zijdige 95%-BI's zijn berekend door middel van de machtsverheffing van de gemiddelde logaritme van de titers en de overeenkomstige BI's (gebaseerd op de t-distributie van Student). Testresultaten lager dan de LLOQ werden vastgelegd op 0,5 × LLOQ.
d. NT50 voor SARS-CoV-2 zijn bepaald met gebruikmaking van een gevalideerd testplatform met 384 wells (oorspronkelijke stam [USA-WA1/2020, geïsoleerd in januari 2020] en Omicron B.1.1.529 subvariant BA.4-5).

Comirnaty 30 mcg
Onderzoek 2 is een multicenter, multinationaal, gerandomiseerd, placebogecontroleerd, waarnemergeblindeerd, dosisbepalend fase 1/2/3-onderzoek naar de werkzaamheid, met selectie van een kandidaat-vaccin, bij deelnemers van 12 jaar en ouder. De randomisatie werd volgens leeftijd gestratificeerd: 12 tot en met 15 jaar oud, 16 tot en met 55 jaar oud of 56 jaar en ouder, waarbij ten minste 40% van de deelnemers in de groep van ≥ 56 jaar werd ingedeeld. Deelnemers werden uitgesloten van het onderzoek als ze immuungecompromitteerd waren en als ze eerder een klinische of microbiologische diagnose van COVID-19 hadden. Deelnemers met een reeds bestaande, stabiele ziekte, gedefinieerd als een ziekte waarvoor geen wijziging van de therapie of ziekenhuisopname vanwege verergering van de ziekte tijdens de 6 weken voorafgaand aan de inschrijving noodzakelijk was, werden opgenomen in het onderzoek evenals deelnemers met een bekende, stabiele infectie met het humaan immunodeficiëntievirus (hiv), hepatitis C-virus (HCV) of hepatitis B-virus (HBV).

Werkzaamheid bij deelnemers van 16 jaar en ouder – na 2 doses
In het fase 2/3-deel van onderzoek 2 werden, op basis van gegevens die zijn verzameld tot en met 14 november 2020, ongeveer 44.000 deelnemers in gelijke mate gerandomiseerd; ze moesten 2 doses van het aanvankelijk goedgekeurde COVID-19-mRNA-vaccin of een placebo krijgen. De werkzaamheidsanalyses omvatten deelnemers die hun tweede vaccinatie binnen 19 tot 42 dagen na hun eerste vaccinatie kregen. De meerderheid (93,1%) van de gevaccineerden kreeg de tweede dosis 19 dagen tot 23 dagen na dosis 1. Volgens de planning worden de deelnemers gedurende maximaal 24 maanden na dosis 2 gevolgd, voor beoordelingen van de veiligheid en werkzaamheid tegen COVID-19. In het klinische onderzoek moesten de deelnemers een minimale tussenperiode van 14 dagen vóór en na toediening van een influenzavaccin in acht nemen om ofwel placebo of het COVID-19-mRNA-vaccin te krijgen. In het klinische onderzoek moesten de deelnemers een minimale tussenperiode van 60 dagen vóór en na ontvangst van bloed-/plasmaproducten of immunoglobulinen in acht nemen gedurende het gehele onderzoek en tot voltooiing ervan om ofwel placebo of het COVID-19-mRNA-vaccin te krijgen.

De populatie voor de analyse van het primaire werkzaamheidseindpunt bestond uit 36.621 deelnemers van 12 jaar en ouder (18.242 in de groep met het COVID-19-mRNA-vaccin en 18.379 in de placebogroep) voor wie er geen bewijzen waren voor een eerdere infectie met SARS-CoV-2 tot en met 7 dagen na de tweede dosis. Verder waren 134 deelnemers 16 tot en met 17 jaar oud (66 in de groep met het COVID-19-mRNA-vaccin en 68 in de placebogroep) en waren 1.616 deelnemers 75 jaar en ouder (804 in de groep met het COVID-19-mRNA-vaccin en 812 in de placebogroep).

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

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

Informatie over de werkzaamheid van het vaccin wordt gegeven in tabel 4.

Tabel 4. Werkzaamheid van het vaccin – eerste optreden van COVID-19 vanaf 7 dagen na dosis 2, volgens leeftijdssubgroep – deelnemers zonder bewijs van infectie vóór 7 dagen na dosis 2 – evalueerbare populatie voor werkzaamheid (7 dagen)

Eerste optreden van COVID-19 vanaf 7 dagen na dosis 2 bij deelnemers zonder bewijs van eerdere SARS-CoV-2-infectie*			
Subgroep	**COVID-19-mRNA-vaccin N[a] = 18.198 Gevallen n1[b] Bewakingsperiode[c] (n2[d])**	**Placebo N[a] = 18.325 Gevallen n1[b] Bewakingsperiode[c] (n2[d])**	**Werkzaamheid van vaccin % (95%-BI)[e]**
Alle deelnemers	8 2,214 (17.411)	162 2,222 (17.511)	95,0 (90,0; 97,9)
16 tot en met 64 jaar	7 1,706 (13.549)	143 1,710 (13.618)	95,1 (89,6; 98,1)
65 jaar en ouder	1 0,508 (3.848)	19 0,511 (3.880)	94,7 (66,7; 99,9)
65 tot en met 74 jaar	1 0,406 (3.074)	14 0,406 (3.095)	92,9 (53,1; 99,8)
75 jaar en ouder	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1; 100,0)

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

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

a. N = aantal deelnemers in de gespecificeerde groep.
b. n1 = aantal deelnemers die voldoen aan de definitie voor het eindpunt.
c. Totale bewakingsperiode in 1.000 persoonsjaren voor het gegeven eindpunt voor alle deelnemers binnen elke groep die risico lopen op het eindpunt. De periode voor het verzamelen van gevallen van COVID-19 loopt vanaf 7 dagen na dosis 2 tot het einde van de bewakingsperiode.
d. n2 = aantal deelnemers die risico lopen op het eindpunt.
e. Het tweezijdige betrouwbaarheidsinterval (BI) voor de werkzaamheid van het vaccin is afgeleid op basis van de voor de bewakingsperiode aangepaste Clopper-Pearson-methode. BI niet aangepast voor multipliciteit.

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

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

Bijgewerkte analyses van de werkzaamheid zijn uitgevoerd met aanvullende, bevestigde gevallen van COVID-19 die zijn verzameld tijdens de geblindeerde, placebogecontroleerde follow-up; ze geven bij de populatie voor de werkzaamheid een periode tot 6 maanden na dosis 2 weer.

De bijgewerkte informatie over de werkzaamheid van het vaccin wordt gegeven in tabel 5.

Tabel 5. Werkzaamheid van het vaccin – eerste optreden van COVID-19 vanaf 7 dagen na dosis 2, volgens leeftijdssubgroep – deelnemers zonder bewijs van eerdere SARS-CoV-2-infectie* vóór 7 dagen na dosis 2 – evalueerbare populatie voor werkzaamheid (7 dagen) tijdens de placebogecontroleerde follow-upperiode

Subgroep	COVID-19-mRNA-vaccin Na = 20.998 Gevallen n1b Bewakingsperiodec (n2d)	Placebo Na = 21.096 Gevallen n1b Bewakingsperiodec (n2d)	Werkzaamheid van vaccin % (95%-BIe)
Alle deelnemers[f]	77 6,247 (20.712)	850 6,003 (20.713)	91,3 (89,0; 93,2)
16 tot en met 64 jaar	70 4,859 (15.519)	710 4,654 (15.515)	90,6 (87,9; 92,7)
65 jaar en ouder	7 1,233 (4.192)	124 1,202 (4.226)	94,5 (88,3; 97,8)
65 tot en met 74 jaar	6 0,994 (3.350)	98 0,966 (3.379)	94,1 (86,6; 97,9)
75 jaar en ouder	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

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

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

a. N = aantal deelnemers in de gespecificeerde groep.
b. n1 = aantal deelnemers die voldoen aan de definitie voor het eindpunt.
c. Totale bewakingsperiode in 1.000 persoonsjaren voor het gegeven eindpunt voor alle deelnemers binnen elke groep die risico lopen op het eindpunt. De periode voor het verzamelen van gevallen van COVID-19 loopt vanaf 7 dagen na dosis 2 tot het einde van de bewakingsperiode.
d. n2 = aantal deelnemers die risico lopen op het eindpunt.
e. Het tweezijdige 95%-betrouwbaarheidsinterval (BI) voor de werkzaamheid van het vaccin is afgeleid op basis van de voor de bewakingsperiode aangepaste Clopper-Pearson-methode.
f. Omvatte bevestigde gevallen bij deelnemers van 12 tot en met 15 jaar: 0 in de groep met het COVID-19-mRNA-vaccin; 16 in de placebogroep.

In de periode waarin de variant van het Wuhan-/wildtype en de alfa-variant de belangrijkste stammen waren die circuleerden, bedroeg in de bijgewerkte werkzaamheidsanalyse de werkzaamheid van het COVID-19-mRNA-vaccin voor preventie van het eerste optreden van COVID-19 vanaf 7 dagen na dosis 2, vergeleken met placebo, 91,1% (95%-BI van 88,8% tot 93,0%) bij deelnemers in de evalueerbare populatie voor de werkzaamheid met of zonder bewijs van eerdere infectie met SARS-CoV-2.

Bovendien toonden de bijgewerkte werkzaamheidsanalyses volgens subgroep vergelijkbare puntschattingen voor de werkzaamheid aan voor alle groepen van geslacht, etnische afkomst, geografie en deelnemers met medische comorbiditeiten en obesitas die gepaard gaan met een hoog risico op ernstige COVID-19.

Werkzaamheid tegen ernstige COVID-19
Bijgewerkte werkzaamheidsanalyses van secundaire werkzaamheidseindpunten ondersteunden het voordeel van het COVID-19-mRNA-vaccin voor preventie van ernstige COVID-19.

Vanaf 13 maart 2021 wordt werkzaamheid van het vaccin tegen ernstige COVID-19 uitsluitend gegeven voor deelnemers met of zonder eerdere infectie met SARS-CoV-2 (tabel 6), omdat het aantal gevallen van COVID-19 bij deelnemers zonder eerdere infectie met SARS-CoV-2 hetzelfde was als

dat bij deelnemers met of zonder eerdere infectie met SARS-CoV-2 bij zowel de groep met het COVID-19-mRNA-vaccin als de placebogroep.

Tabel 6. Werkzaamheid van het vaccin – eerste optreden van ernstige COVID-19 bij deelnemers met of zonder eerdere SARS-CoV-2-infectie volgens definitie van de Food and Drug Administration (FDA)* na dosis 1 of vanaf 7 dagen na dosis 2 in de placebogecontroleerde follow-up

	COVID-19-mRNA-vaccin Gevallen n1[a] Bewakingsperiode (n2[b])	**Placebo Gevallen n1[a] Bewakingsperiode (n2[b])**	**Werkzaamheid van vaccin % (95%-BI[c])**
Na dosis 1[d]	1 8,439[e] (22.505)	30 8,288[e] (22.435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 dagen na dosis 2[f]	1 6,522[g] (21.649)	21 6,404[g] (21.730)	95,3 (70,9; 99,9)

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

* Ernstige ziekte van COVID-19 zoals gedefinieerd door de FDA is bevestigde COVID-19 en aanwezigheid van ten minste 1 van de volgende:

- klinische tekenen in rusttoestand die duiden op een ernstige systemische ziekte (ademhalingsritme ≥ 30 ademhalingen per minuut, hartslag ≥ 125 slagen per minuut, zuurstofsaturatie ≤ 93% bij kamerlucht op zeeniveau, of verhouding van partiële druk van arteriële zuurstof ten opzichte van fractionele geïnspireerde zuurstof < 300 mmHg);
- ademhalingsfalen (gedefinieerd als noodzaak van high-flow zuurstof, niet-invasieve beademing, kunstmatige beademing of extracorporele membraanoxygenatie [ECMO]);
- bewijs van shock (systolische bloeddruk < 90 mmHg, diastolische bloeddruk < 60 mmHg of noodzaak van vasopressoren);
- significante acute nier-, lever- of neurologische disfunctie;
- opname op een intensivecareafdeling;
- overlijden.

a. n1 = aantal deelnemers die voldoen aan de definitie voor het eindpunt.
b. n2 = aantal deelnemers die risico lopen op het eindpunt.
c. Het tweezijdige betrouwbaarheidsinterval (BI) voor de werkzaamheid van het vaccin is afgeleid op basis van de voor de bewakingsperiode aangepaste Clopper-Pearson-methode.
d. Werkzaamheid beoordeeld op basis van de gehele beschikbare populatie voor de werkzaamheid van dosis 1 (aangepaste *intention-to-treat*) die bestond uit alle gerandomiseerde deelnemers die ten minste 1 dosis van het onderzoeksmiddel hadden gekregen.
e. Totale bewakingsperiode in 1.000 persoonsjaren voor het gegeven eindpunt voor alle deelnemers binnen elke groep die risico lopen op het eindpunt. De periode voor het verzamelen van gevallen van COVID-19 loopt vanaf dosis 1 tot het einde van de bewakingsperiode.
f. Werkzaamheid beoordeeld op basis van de evalueerbare populatie voor de werkzaamheid (7 dagen) die bestond uit alle in aanmerking komende, gerandomiseerde deelnemers die alle doses van het onderzoeksmiddel hadden gekregen, zoals gerandomiseerd binnen de vooraf vastgelegde marge, en die volgens de clinicus geen andere belangrijke afwijkingen van het protocol hadden.
g. Totale bewakingsperiode in 1.000 persoonsjaren voor het gegeven eindpunt voor alle deelnemers binnen elke groep die risico lopen op het eindpunt. De periode voor het verzamelen van gevallen van COVID-19 loopt vanaf 7 dagen na dosis 2 tot het einde van de bewakingsperiode.

Werkzaamheid en immunogeniciteit bij adolescenten van 12 tot 15 jaar – na 2 doses

In een initiële analyse van onderzoek 2 bij adolescenten van 12 tot 15 jaar (met een mediane follow-upduur van > 2 maanden na dosis 2) zonder bewijs van eerdere infectie waren er geen gevallen bij de 1.005 deelnemers die het vaccin kregen en waren er 16 gevallen van de 978 die placebo kregen. De puntschatting voor de werkzaamheid is 100% (95%-betrouwbaarheidsinterval 75,3; 100,0). Bij deelnemers met of zonder bewijs van eerdere infectie waren er 0 gevallen bij de 1.119 die het vaccin kregen en 18 gevallen bij de 1.110 deelnemers die placebo kregen. Ook dit duidt erop dat de puntschatting voor de werkzaamheid 100% is (95%-betrouwbaarheidsinterval 78,1; 100,0).

De bijgewerkte werkzaamheidsanalyses werden uitgevoerd met aanvullende bevestigde COVID-19-gevallen die waren ontstaan tijdens de geblindeerde, placebogecontroleerde follow-upperiode die liep tot 6 maanden na dosis 2, in de werkzaamheidspopulatie.

In de bijgewerkte werkzaamheidsanalyse van onderzoek 2, bij adolescenten van 12 tot en met 15 jaar zonder tekenen van eerdere infectie, kwamen geen gevallen voor onder de 1.057 deelnemers die het vaccin hadden gekregen en 28 gevallen onder de 1.030 die placebo hadden gekregen. De puntschatting voor de werkzaamheid is 100% (95%-betrouwbaarheidsinterval 86,8; 100,0) in de periode waarin de alfa-variant de belangrijkste stam was die circuleerde. Bij deelnemers met of zonder tekenen van eerdere infectie kwamen 0 gevallen voor onder de 1.119 deelnemers die het vaccin hadden gekregen en 30 gevallen onder de 1.109 deelnemers die placebo hadden gekregen. Dit geeft ook aan dat de puntschatting voor de werkzaamheid 100% is (95%-betrouwbaarheidsinterval 87,5; 100,0).

In onderzoek 2 werd 1 maand na dosis 2 een analyse van neutraliserende titers voor SARS-CoV-2 uitgevoerd bij een willekeurig geselecteerde subgroep van deelnemers voor wie er geen serologisch of virologisch bewijs was van een doorgemaakte SARS-CoV-2-infectie tot en met 1 maand na dosis 2, waarbij de respons bij adolescenten van 12 tot 15 jaar oud (n = 190) werd vergeleken met de respons bij deelnemers van 16 tot 25 jaar oud (n = 170).

De verhouding van de geometrisch gemiddelde titers (GMT) bij de leeftijdsgroep van 12 tot 15 jaar tot de leeftijdsgroep van 16 tot 25 jaar was 1,76, met een 2-zijdig 95%-BI van 1,47 tot 2,10. Daarom is voldaan aan het criterium van de 1,5-voudige niet-inferioriteit aangezien de onderste grens van het 2-zijdig 95%-BI voor de geometrisch gemiddelde ratio (GMR) > 0,67 was.

Immunogeniciteit bij deelnemers van 18 jaar en ouder – na een boosterdosis
De werkzaamheid van een boosterdosis van Comirnaty is gebaseerd op een beoordeling van 50% neutraliserende antistoftiters (NT50) tegen SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020) in onderzoek 2. In dit onderzoek werd de boosterdosis 5 tot 8 maanden (mediaan 7 maanden) na de tweede dosis toegediend. Analyses van NT50 1 maand na de boosterdosis, vergeleken met 1 maand na de primaire reeks bij personen van 18 tot en met 55 jaar oud, die geen serologisch of virologisch bewijs van eerdere SARS-CoV-2-infectie hadden tot en met 1 maand na vaccinatie van de boosterdosis, toonden niet-inferioriteit aan voor zowel geometrisch gemiddelde ratio (GMR) als verschil in percentages voor serologische respons. De serologische respons voor een deelnemer werd gedefinieerd als het bereiken van een ≥ 4-voudige stijging van NT50 ten opzichte van de uitgangssituatie (vóór de primaire reeks). Deze analyses worden samengevat in tabel 7.

Tabel 7. Neutralisatietest voor SARS-CoV-2 – NT50 (titer)[†] (SARS-CoV-2 USA_WA1/2020) – vergelijking van 1 maand na een boosterdosis met 1 maand na de primaire reeks voor GMT en percentage serologische respons – deelnemers van 18 tot en met 55 jaar zonder bewijs van infectie tot 1 maand na de boosterdosis* – evalueerbare immunogeniciteitspopulatie met boosterdosis[±]

	n	1 maand na boosterdosis (95%-BI)	1 maand na primaire reeks (95%-BI)	1 maand na boosterdosis - 1 maand na primaire reeks (97,5%-BI)	Doelstelling bereikt voor niet-inferioriteit (J/N)
Geometrisch gemiddelde 50% neutraliserende titer (GMT[b])	212[a]	2.466,0[b] (2.202,6; 2.760,8)	755,7[b] (663,1; 861,2)	3,26[c] (2,76; 3,86)	J[d]
Percentage serologische respons (%) voor 50% neutraliserende titer[†]	200[e]	199[f] 99,5% (97,2%; 100,0%)	190[f] 95,0% (91,0%; 97,6%)	4,5%[g] (1,0%; 7,9%[h])	J[i]

Afkortingen: BI = betrouwbaarheidsinterval; GMR = geometrisch gemiddelde ratio; GMT = geometrisch gemiddelde titer; LLOQ = *lower limit of quantitation* (onderste grens van kwantificatie); N-bindend = nucleoproteïnebindend voor SARS-CoV-2; NAAT = nucleïnezuuramplificatietest; NT50 = 50% neutraliserende titer; SARS-CoV-2 = *severe acute respiratory syndrome*-coronavirus 2; J/N = ja/nee.

† NT50 voor SARS-CoV-2 werd bepaald met behulp van de *mNeonGreen Virus Microneutralization Assay* voor SARS-CoV-2. De test maakt gebruik van een fluorescent reportervirus afkomstig van de USA_WA1/2020-stam en virusneutralisatie wordt afgelezen op monolagen van Vero-cellen. Het monster met NT50 wordt gedefinieerd als de omgekeerde serumverdunning waarbij 50% van het virus wordt geneutraliseerd.

* Deelnemers die geen serologisch of virologisch bewijs (tot 1 maand na toediening van een boosterdosis van Comirnaty) van eerdere SARS-CoV-2-infectie hadden (d.w.z. [serum-]negatief voor N-bindende antistof en SARS-CoV-2 niet gedetecteerd met behulp van NAAT (neusswab) en bij ieder ongepland bezoek tot 1 maand na de boosterdosis een negatieve NAAT (neusswab) hadden, werden in de analyse opgenomen.

± Alle in aanmerking komende deelnemers, die zoals aanvankelijk gerandomiseerd 2 doses Comirnaty hadden gekregen, waarbij dosis 2 binnen de vooraf vastgelegde marge (binnen 19 tot 42 dagen na dosis 1) werd toegediend, kregen een boosterdosis van Comirnaty, hadden na de boosterdosis ten minste 1 geldig en vastgesteld immunogeniciteitsresultaat op basis van een bloedafname binnen een gepaste marge (binnen 28 tot 42 dagen na de boosterdosis) en hadden volgens de clinicus geen andere belangrijke afwijkingen van het protocol.

a. n = aantal deelnemers met geldige en vastgestelde testresultaten bij beide tijdpunten voor bloedafname binnen de gespecificeerde marge.

b. GMT's en 2-zijdige 95%-BI's zijn berekend door middel van de machtsverheffing van de gemiddelde logaritme van de titers en de overeenkomstige BI's (gebaseerd op de t-distributie van Student). Testresultaten lager dan de LLOQ werden vastgelegd op 0,5 × LLOQ.

c. GMR's en 2-zijdige 97,5%-BI's zijn berekend door de machtsverheffing van de gemiddelde verschillen in de logaritmen van de test en de overeenkomstige BI's (gebaseerd op de t-distributie van Student).

d. Niet-inferioriteit wordt verklaard als de ondergrens van het 2-zijdige 97,5%-BI voor de GMR > 0,67 is en de puntschatting van de GMR ≥ 0,80 is.

e. n = aantal deelnemers met geldige en vastgestelde testresultaten voor de gespecificeerde test bij de uitgangssituatie, 1 maand na dosis 2 en 1 maand na de boosterdosis binnen de gespecificeerde marge. Deze waarden zijn de noemers voor de procentuele berekeningen.

f. Aantal deelnemers met een serologische respons voor de specifieke test op het specifieke tijdpunt voor de toegediende dosis/bloedafname. Exact 2-zijdig BI, gebaseerd op de Clopper-Pearson-methode.

g. Verschil in aantallen, uitgedrukt in procenten (1 maand na de boosterdosis – 1 maand na dosis 2).

h. Aangepast 2-zijdig BI volgens Wald voor het verschil in aantallen, uitgedrukt in procenten.

i. Niet-inferioriteit wordt verklaard als de ondergrens van het 2-zijdige 97,5%-BI voor het procentuele verschil > -10% is.

Relatieve werkzaamheid van het vaccin bij deelnemers van 16 jaar en ouder – na een boosterdosis
Een tussentijdse analyse van de werkzaamheid van onderzoek 4, een placebogecontroleerd boosteronderzoek dat is uitgevoerd met ongeveer 10.000 deelnemers van 16 jaar en ouder die werden gerekruteerd uit onderzoek 2, evalueerde bevestigde gevallen van COVID-19 die werden verzameld vanaf ten minste 7 dagen na vaccinatie met een booster tot en met de afsluitende datum van de gegevens, 5 oktober 2021. Dit vertegenwoordigt een mediane follow-up van 2,5 maanden na een booster. De boosterdosis werd 5 tot 13 maanden (mediaan 11 maanden) na de tweede dosis toegediend. De werkzaamheid van het vaccin bij een boosterdosis van Comirnaty na de primaire reeks werd beoordeeld ten opzichte van de groep met een placebobooster die slechts de doses van de primaire reeks kreeg.

De informatie over de relatieve werkzaamheid van het vaccin voor deelnemers van 16 jaar en ouder zonder bewijs van eerdere infectie met SARS-CoV-2 wordt weergegeven in tabel 8. De relatieve werkzaamheid van het vaccin bij deelnemers met of zonder bewijs van eerdere infectie met SARS-CoV-2 bedroeg 94,6% (95%-betrouwbaarheidsinterval van 88,5% tot 97,9%), vergelijkbaar met wat werd waargenomen bij deelnemers zonder bewijs van eerdere infectie. Bij de gevallen van primaire COVID-19 die vanaf 7 dagen na vaccinatie met een booster werden waargenomen, waren er 7 primaire gevallen in de groep met Comirnaty en 124 primaire gevallen in de placebogroep.

Tabel 8. Werkzaamheid van het vaccin – eerste optreden van COVID-19 vanaf 7 dagen na vaccinatie met een booster – deelnemers van 16 jaar en ouder zonder bewijs van infectie – evalueerbare populatie voor werkzaamheid

Eerste optreden van COVID-19 vanaf 7 dagen na een boosterdosis bij deelnemers zonder bewijs van eerdere SARS-CoV-2-infectie*			
	Comirnaty N[a] = 4.695 Gevallen n1[b] Bewakingsperiode[c] (n2[d])	**Placebo N[a] = 4.671 Gevallen n1[b] Bewakingsperiode[c] (n2[d])**	**Relatieve werkzaamheid van vaccin[e] % (95%-BI[f])**
Eerste optreden van COVID-19 vanaf 7 dagen na vaccinatie met een booster	6 0,823 (4.659)	123 0,792 (4.614)	95,3 (89,5; 98,3)

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

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

a. N = aantal deelnemers in de gespecificeerde groep.
b. n1 = aantal deelnemers die voldoen aan de definitie voor het eindpunt.
c. Totale bewakingsperiode in 1.000 persoonsjaren voor het gegeven eindpunt voor alle deelnemers binnen elke groep die risico lopen op het eindpunt. De periode voor het verzamelen van gevallen van COVID-19 loopt vanaf 7 dagen na vaccinatie met een booster tot het einde van de bewakingsperiode.
d. n2 = aantal deelnemers die risico lopen op het eindpunt.
e. Relatieve werkzaamheid van het vaccin voor de groep met een booster van Comirnaty ten opzichte van de placebogroep (zonder booster).
f. Het tweezijdige betrouwbaarheidsinterval (BI) voor de relatieve werkzaamheid van het vaccin is afgeleid op basis van de voor de bewakingsperiode aangepaste Clopper-Pearson-methode.

Immunogeniciteit van een boosterdosis na primaire vaccinatie met een ander goedgekeurd COVID-19-vaccin
De effectiviteit van een boosterdosis van Comirnaty (30 mcg) bij personen die de primaire vaccinatie hadden voltooid met een ander goedgekeurd COVID-19-vaccin (heterologe boosterdosis), is afgeleid van immunogeniciteitsgegevens van een onafhankelijk klinisch, open-label fase 1/2-onderzoek van *National Institutes of Health* (NIH) (NCT04889209), dat in de Verenigde Staten is uitgevoerd. In dit

onderzoek kregen volwassenen (bereik: 19 tot 80 jaar oud) die ten minste 12 weken vóór de rekrutering een primaire vaccinatie hadden voltooid van een reeks van 2 doses Moderna 100 mcg (N = 51, gemiddelde leeftijd 54 ± 17), een enkele dosis Janssen (N = 53, gemiddelde leeftijd 48 ± 14) of een reeks van 2 doses Comirnaty 30 mcg (N = 50, gemiddelde leeftijd 50 ± 18) en die geen voorgeschiedenis meldden van infectie met SARS-CoV-2, een boosterdosis van Comirnaty (30 mcg). De booster met Comirnaty induceerde een 36-, 12- en 20-voudige stijging van neutraliserende titers na primaire doses van respectievelijk Janssen, Moderna en Comirnaty.

Een heterologe booster met Comirnaty werd ook geëvalueerd in het CoV-BOOST-onderzoek (EudraCT 2021-002175-19), een multicenter, gerandomiseerd, gecontroleerd fase 2-onderzoek naar vaccinatie met een derde booster tegen COVID-19, waarbij 107 volwassen deelnemers (mediane leeftijd 71 jaar, interkwartiel bereik: 54 tot 77 jaar) ten minste 70 dagen na 2 doses COVID-19-vaccin van AstraZeneca werden gerandomiseerd. Bij een heterologe booster van Comirnaty (n = 95) na de primaire reeks met het COVID-19-vaccin van AstraZeneca steeg de GMR voor pseudovirus-neutraliserende antistof (wildtype) NT50 met een factor 21,6.

Pediatrische patiënten

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Niet van toepassing.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

Algemene toxiciteit

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

Genotoxiciteit/carcinogeniciteit

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

Reproductietoxiciteit

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

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

((4-hydroxybutyl)azaandiyl)bis(hexaan-6,1-diyl)bis(2-hexyldecanoaat) (ALC-0315)
2-[(polyethyleenglycol)-2000]-N,N-ditetradecylacetamide (ALC-0159)
1,2-distearoyl-sn-glycero-3-fosfocholine (DSPC)
Cholesterol
Trometamol
Trometamolhydrochloride
Sucrose
Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacons

Het vaccin wordt bevroren bij -90 °C tot -60 °C ontvangen.
Bevroren vaccin kan na ontvangst bij -90 °C tot -60 °C of bij 2 °C tot 8 °C worden bewaard.

2 jaar indien bewaard bij -90 °C tot -60 °C.
Binnen de houdbaarheid van 2 jaar kunnen de ontdooide (eerder bevroren) injectieflacons gedurende maximaal 10 weken worden bewaard tussen 2 °C en 8 °C.

Ontdooiingsprocedure
Injectieflacons voor eenmalige dosering
Wanneer het vaccin bevroren bij -90 °C tot -60 °C wordt bewaard, kunnen verpakkingen met 10 injectieflacons voor eenmalige dosering gedurende 2 uur worden ontdooid bij 2 °C tot 8 °C of kunnen afzonderlijke injectieflacons gedurende 30 minuten worden ontdooid bij kamertemperatuur (maximaal 30 °C).

Injectieflacons voor meervoudige dosering
Wanneer het vaccin bevroren bij -90 °C tot -60 °C wordt bewaard, kunnen verpakkingen met 10 injectieflacons voor meervoudige dosering gedurende 6 uur worden ontdooid bij 2 °C tot 8 °C of kunnen afzonderlijke injectieflacons gedurende 30 minuten worden ontdooid bij kamertemperatuur (maximaal 30 °C).

Ontdooide (eerder bevroren) injectieflacons
Bewaring en transport gedurende 10 weken bij 2 °C tot 8 °C binnen de houdbaarheid van 2 jaar.

- Wanneer het vaccin naar een bewaring bij 2 °C tot 8 °C wordt verplaatst, moet op de omdoos de bijgewerkte houdbaarheidsdatum worden genoteerd en moet het vaccin vóór de bijgewerkte houdbaarheidsdatum worden gebruikt of dan worden weggegooid. De oorspronkelijke houdbaarheidsdatum moet worden doorgestreept.
- Als het vaccin bij 2 °C tot 8 °C wordt ontvangen, moet het bij 2 °C tot 8 °C worden bewaard. De houdbaarheidsdatum op de omdoos moet zijn bijgewerkt, zodat deze de gekoelde houdbaarheidsdatum weergeeft, en de oorspronkelijke houdbaarheidsdatum moet zijn doorgestreept.

Vóór gebruik kunnen de ongeopende injectieflacons maximaal 12 uur bij een temperatuur tussen 8 °C en 30 °C worden bewaard.

Ontdooide injectieflacons kunnen bij kamerlichtcondities worden gehanteerd.

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

Afhandeling van temperatuurafwijkingen tijdens gekoelde bewaring

- Stabiliteitsgegevens duiden erop dat de ongeopende injectieflacon geschikt blijft voor gebruik gedurende maximaal 10 weken indien bewaard bij temperaturen van -2 °C tot +2 °C, binnen de bewaarperiode van 10 weken tussen 2 °C en 8 °C.
- Stabiliteitsgegevens duiden erop dat de injectieflacon maximaal 24 uur kan worden bewaard bij temperaturen van 8 °C tot 30 °C, inclusief de maximaal 12 uur na de eerste keer te zijn aangeprikt.

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

Geopende injectieflacons

Chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik zijn aangetoond gedurende 12 uur bij 2 °C tot 30 °C, inclusief een transporttijd van maximaal 6 uur. Vanuit microbiologisch standpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt, tenzij de methode voor opening de risico's op microbiële verontreiniging uitsluit. Als het niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn bij gebruik de bewaartijden en -condities de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de vriezer bij -90 °C tot -60 °C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.
Tijdens bewaring moet blootstelling aan kamerlicht tot een minimum worden beperkt en moet blootstelling aan direct zonlicht en ultraviolet licht worden vermeden.

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 dispersie wordt geleverd in een heldere injectieflacon (type I-glas) van 2 ml met een stop (synthetisch broombutylrubber) en een grijze plastic flip-offdop met aluminium verzegeling.

Eén injectieflacon voor eenmalige dosering bevat 1 dosis van 0,3 ml; zie rubriek 4.2 en 6.6.
Eén injectieflacon voor meervoudige dosering (2,25 ml) bevat 6 doses van 0,3 ml; zie rubriek 4.2 en 6.6.

Verpakkingsgrootte van injectieflacons voor eenmalige dosering: 10 injectieflacons.

Verpakkingsgrootten van injectieflacons voor meervoudige dosering: 10 injectieflacons of 195 injectieflacons.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Instructies voor hanteren vóór gebruik

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 moet door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg worden bereid met een aseptische techniek om de steriliteit van de bereide dispersie te verzekeren.

- **Controleer** of de injectieflacon **een grijze plastic dop** heeft en of de **productnaam Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 microgram)/dosis dispersie voor injectie** is (12 jaar en ouder).
- Als de injectieflacon een andere productnaam vermeldt op het etiket, raadpleeg dan de Samenvatting van de productkenmerken voor die formulering.
- Als de injectieflacon bevroren wordt bewaard, moet de inhoud vóór gebruik worden ontdooid. Breng bevroren injectieflacons over naar een omgeving van 2 °C tot 8 °C om te ontdooien. Zorg ervoor dat de injectieflacons vóór gebruik volledig zijn ontdooid.
  - Injectieflacons voor eenmalige dosering: het kan 2 uur duren om een verpakking met 10 injectieflacons voor eenmalige dosering te ontdooien.
  - Injectieflacons voor meervoudige dosering: het kan 6 uur duren om een verpakking met 10 injectieflacons voor meervoudige dosering te ontdooien.
- Wanneer de injectieflacons naar bewaring bij 2 °C tot 8 °C worden verplaatst, moet de houdbaarheidsdatum op de doos worden bijgewerkt.
- Ongeopende injectieflacons kunnen **maximaal 10 weken bij 2 °C tot 8 °C worden bewaard**; de gedrukte uiterste houdbaarheidsdatum (EXP) mag niet worden overschreden.
- Als alternatief kunnen afzonderlijke bevroren injectieflacons gedurende 30 minuten bij temperaturen tot 30 °C worden ontdooid.
- Vóór gebruik kan de ongeopende injectieflacon maximaal 12 uur bij een temperatuur tot 30 °C worden bewaard. Ontdooide injectieflacons kunnen bij kamerlichtcondities worden gehanteerd.

Bereiden van doses van 0,3 ml

- Meng voorzichtig door de injectieflacons vóór gebruik 10 maal om te keren. Niet schudden.
- Vóór het mengen kan de ontdooide dispersie witte of gebroken witte, ondoorzichtige, amorfe deeltjes bevatten.
- Na het mengen moet het vaccin een witte tot gebroken witte dispersie zijn waarin geen deeltjes zichtbaar zijn. Gebruik het vaccin niet als er vreemde deeltjes aanwezig zijn of als er sprake is van verkleuring.
- Controleer of de injectieflacon een injectieflacon voor eenmalige dosering of een injectieflacon voor meervoudige dosering is en volg de onderstaande, van toepassing zijnde instructies voor hanteren:
  - Injectieflacons voor eenmalige dosering
    - Trek één vaccindosis van 0,3 ml op.
    - Gooi de injectieflacon en het overblijvende volume weg.
  - Injectieflacons voor meervoudige dosering
    - Injectieflacons voor meervoudige dosering bevatten 6 doses van elk 0,3 ml.
    - Reinig op aseptische wijze de stop van de injectieflacon met een antiseptisch doekje voor eenmalig gebruik.
    - Trek 0,3 ml Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 op.

  Gebruik **spuiten en/of naalden met een kleine dode ruimte** om 6 doses uit een enkele injectieflacon te kunnen optrekken. De dode ruimte van de combinatie van spuit en naald mag maximaal 35 microliter zijn. Als standaardspuiten en -naalden worden gebruikt, is er mogelijk niet voldoende volume om een zesde dosis uit een enkele injectieflacon op te trekken.
- Elke dosis moet 0,3 ml vaccin bevatten.
- Gooi de injectieflacon en het overblijvende volume weg als de hoeveelheid vaccin die in de injectieflacon overblijft, geen volledige dosis van 0,3 ml kan opleveren.
- Noteer de betreffende datum/het betreffende tijdstip op de injectieflacon. Gooi ongebruikt vaccin 12 uur nadat de injectieflacon voor het eerst is aangeprikt, weg.

Verwijderen

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

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

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

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

Injectieflacons voor eenmalige dosering

EU/1/20/1528/014

Injectieflacons voor meervoudige dosering

EU/1/20/1528/008
EU/1/20/1528/009

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21 december 2020
Datum van laatste verlenging: 10 oktober 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

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

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

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 microgram)/dosis concentraat voor dispersie voor injectie COVID-19-mRNA-vaccin

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Eén injectieflacon (1,3 ml) bevat na verdunning 10 doses van 0,2 ml; zie rubriek 4.2 en 6.6.

Eén dosis (0,2 ml) bevat 5 microgram tozinameran en 5 microgram famtozinameran, een COVID-19-mRNA-vaccin (nucleoside-gemodificeerd, ingebed in lipidenanodeeltjes).

Tozinameran is een enkelstrengs, 5'-*capped* boodschapper-RNA (mRNA), geproduceerd met behulp van een celvrije in-vitrotranscriptie van de overeenkomende DNA-sjablonen, die voor het virale spike-eiwit (S-eiwit) van SARS-CoV-2 (Original) coderen. Famtozinameran is een enkelstrengs, 5'-*capped* boodschapper-RNA (mRNA), geproduceerd met behulp van een celvrije in-vitrotranscriptie van de overeenkomende DNA-sjablonen, die voor het virale spike-eiwit (S-eiwit) van SARS-CoV-2 (Omicron BA.4-5) coderen.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

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

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 microgram)/dosis concentraat voor dispersie voor injectie is geïndiceerd voor actieve immunisatie bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar, ter preventie van COVID-19 die wordt veroorzaakt door SARS-CoV-2.

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Kinderen van 5 tot en met 11 jaar (d.w.z. van 5 tot jonger dan 12 jaar)
Na verdunning wordt Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 intramusculair toegediend als een enkele dosis van 0,2 ml voor kinderen van 5 tot en met 11 jaar, ongeacht de voorafgaande COVID-19-vaccinatiestatus (zie rubriek 4.4 en 5.1).

Voor personen die eerder zijn gevaccineerd met een COVID-19-vaccin moet Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 ten minste 3 maanden na de meest recente dosis van een COVID-19-vaccin worden toegediend.

Ernstig immuungecompromitteerde personen van 5 jaar en ouder
Bij personen die ernstig immuungecompromitteerd zijn, kunnen aanvullende doses worden toegediend in overeenstemming met de nationale aanbevelingen (zie rubriek 4.4).

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 microgram)/dosis mag uitsluitend worden gebruikt voor kinderen van 5 tot en met 11 jaar oud.

Pediatrische patiënten
Er zijn pediatrische formuleringen beschikbaar voor zuigelingen en kinderen van 6 maanden tot en met 11 jaar. Raadpleeg voor details de Samenvatting van de productkenmerken voor andere formuleringen.

De veiligheid en werkzaamheid van het vaccin bij zuigelingen jonger dan 6 maanden zijn nog niet vastgesteld.

Wijze van toediening

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 microgram)/dosis concentraat voor dispersie voor injectie moet na verdunning intramusculair worden toegediend (zie rubriek 6.6).

Na verdunning bevatten de injectieflacons van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 10 vaccindoses van 0,2 ml. Om 10 doses uit een enkele injectieflacon te kunnen optrekken, moeten spuiten en/of naalden met een kleine dode ruimte worden gebruikt. De dode ruimte van de combinatie van spuit en naald mag maximaal 35 microliter zijn. Als standaardspuiten en -naalden worden gebruikt, is er mogelijk niet voldoende volume om 10 doses uit een enkele injectieflacon op te trekken. Ongeacht het type spuit en naald:
- Elke dosis moet 0,2 ml vaccin bevatten.
- Als de hoeveelheid vaccin die in de injectieflacon overblijft geen volledige dosis van 0,2 ml kan opleveren, moeten de injectieflacon en het overblijvende volume worden weggegooid.
- Overblijvend vaccin van meerdere injectieflacons mag niet worden samengevoegd.

De plaats is bij voorkeur de deltaspier van de bovenarm.

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

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

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

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

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

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

Algemene aanbevelingen

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

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

Myocarditis en pericarditis
Er is een verhoogd risico op myocarditis en pericarditis na vaccinatie met Comirnaty. Deze aandoeningen kunnen binnen enkele dagen na vaccinatie optreden en deden zich voornamelijk voor binnen 14 dagen. Ze werden vaker waargenomen na de tweede vaccinatie, en vaker bij jongens en jonge mannen (zie rubriek 4.8). De beschikbare gegevens wijzen erop dat de meeste gevallen herstellen. In sommige gevallen was ondersteuning op de intensive care nodig en er zijn fatale gevallen waargenomen.

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg moeten alert zijn op de tekenen en symptomen van myocarditis en pericarditis. Gevaccineerde personen (waaronder ouders of zorgverleners) moeten worden geïnstrueerd om onmiddellijk medische hulp in te roepen indien zij symptomen ontwikkelen die wijzen op myocarditis of pericarditis zoals (acute en aanhoudende) pijn op de borst, kortademigheid of hartkloppingen na vaccinatie.

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg moeten de richtlijnen en/of specialisten raadplegen om deze aandoening te diagnosticeren en te behandelen.

Angstgerelateerde reacties
Angstgerelateerde reacties, waaronder vasovagale reacties (syncope), hyperventilatie of stressgerelateerde reacties (bijvoorbeeld duizeligheid, hartkloppingen, versnelde hartslag, veranderingen in bloeddruk, paresthesie, hypo-esthesie en zweten), kunnen zich in verband met het vaccinatieproces zelf voordoen. Stressgerelateerde reacties zijn tijdelijk van aard en verdwijnen vanzelf. Personen moeten worden geadviseerd dat ze de vaccinatieverlener van de symptomen op de hoogte moeten stellen voor evaluatie. Het is belangrijk dat voorzorgen worden genomen om letsel als gevolg van flauwvallen te voorkomen.

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

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

Immuungecompromitteerde personen
De werkzaamheid en veiligheid van het vaccin zijn niet beoordeeld bij immuungecompromitteerde personen, waaronder personen die met immunosuppressiva worden behandeld. De werkzaamheid van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 kan minder zijn bij immuungecompromitteerde personen.

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

Beperkingen van de effectiviteit van het vaccin
Zoals met alle vaccins is het mogelijk dat een vaccinatie met Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 niet bij alle gevaccineerden bescherming biedt. Personen zijn mogelijk pas 7 dagen na hun vaccinatie volledig beschermd.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

Er is geen onderzoek naar gelijktijdige toediening van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 met andere vaccins uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn nog geen gegevens beschikbaar over het gebruik van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tijdens de zwangerschap.

Uit een grote hoeveelheid observationele gegevens over zwangere vrouwen die tijdens het tweede en derde trimester gevaccineerd zijn met het aanvankelijk goedgekeurde Comirnaty-vaccin, blijkt echter geen toegenomen aantal negatieve zwangerschapsuitkomsten. Hoewel op dit moment gegevens over zwangerschapsuitkomsten na vaccinatie in het eerste trimester beperkt zijn, is er geen verhoogd risico op een miskraam waargenomen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten voor de zwangerschap, de ontwikkeling van het embryo/de foetus, de bevalling of postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3). Op basis van gegevens die beschikbaar zijn over andere vaccinvarianten kan Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tijdens de zwangerschap worden gebruikt.

Borstvoeding

Er zijn nog geen gegevens beschikbaar over het gebruik van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tijdens borstvoeding.

Er worden echter geen effecten op met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen verwacht aangezien de systemische blootstelling van de borstvoeding gevende vrouw aan het vaccin verwaarloosbaar is. Observationele gegevens over vrouwen die borstvoeding gaven na vaccinatie met het aanvankelijk goedgekeurde Comirnaty-vaccin, wezen niet op een risico op negatieve effecten bij met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 kan tijdens borstvoeding worden gebruikt.

Vruchtbaarheid

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

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

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Bepaalde bijwerkingen die in rubriek 4.8 worden vermeld, kunnen echter tijdelijk een invloed hebben op de rijvaardigheid of op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De veiligheid van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 is afgeleid van veiligheidsgegevens van voor Comirnaty en Omicron aangepaste vaccins.

Comirnaty
Kinderen van 5 tot en met 11 jaar (d.w.z. van 5 tot jonger dan 12 jaar) – na 2 doses
In onderzoek 3 kregen in totaal 3.109 kinderen van 5 tot en met 11 jaar ten minste 1 dosis van het aanvankelijk goedgekeurde Comirnaty-vaccin 10 microgram en kregen in totaal 1.538 kinderen van 5 tot en met 11 jaar een placebo. Op het moment van de analyse van fase 2/3-onderzoek 3, met gegevens tot en met de afsluitende datum van 20 mei 2022, werden 2.206 (1.481 Comirnaty 10 microgram en 725 placebo) kinderen gedurende ≥ 4 maanden na de tweede dosis in de placebogecontroleerde, geblindeerde follow-upperiode gevolgd. De veiligheidsevaluatie voor onderzoek 3 loopt nog.

Het algemene veiligheidsprofiel van Comirnaty bij deelnemers van 5 tot 11 jaar was vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel dat is waargenomen bij deelnemers van 16 jaar en ouder. De meest frequent voorkomende bijwerkingen bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar die 2 doses hadden gekregen, waren injectieplaatspijn (> 80%), vermoeidheid (> 50%), hoofdpijn (> 30%), injectieplaatsroodheid en zwelling van injectieplaats (≥ 20%), myalgie, koude rillingen en diarree (> 10%).

Kinderen van 5 tot en met 11 jaar (d.w.z. van 5 tot jonger dan 12 jaar) – na een boosterdosis
In een subgroep van onderzoek 3 kregen in totaal 2.408 kinderen van 5 tot en met 11 jaar ten minste 5 maanden (bereik van 5,3 tot 19,4 maanden) na voltooiing van de primaire reeks een boosterdosis van Comirnaty 10 mcg. De analyse van de subgroep van fase 2/3-onderzoek 3 is gebaseerd op de gegevens tot en met de afsluitende datum van 28 februari 2023 (mediane follow-upperiode van 6,4 maanden).

Het algemene veiligheidsprofiel voor de boosterdosis was vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel waargenomen na de primaire kuur. De meest frequent voorkomende bijwerkingen na de boosterdosis bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar waren injectieplaatspijn (> 60%), vermoeidheid (> 30%), hoofdpijn (> 20%), myalgie, koude rillingen, injectieplaatsroodheid en zwelling van injectieplaats (> 10%).

Adolescenten van 12 tot 15 jaar – na 2 doses
In een analyse van langetermijn-veiligheidsfollow-up in onderzoek 2 waren 2.260 adolescenten (1.131 Comirnaty en 1.129 placebo) 12 tot 15 jaar oud. Van hen werden 1.559 adolescenten (786 Comirnaty en 773 placebo) gevolgd gedurende ≥ 4 maanden na de tweede dosis.

Het algemene veiligheidsprofiel van Comirnaty bij adolescenten van 12 tot 15 jaar was vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel dat is waargenomen bij deelnemers van 16 jaar en ouder. De meest frequent voorkomende bijwerkingen bij adolescenten van 12 tot 15 jaar die 2 doses hadden gekregen, waren injectieplaatspijn (> 90%), vermoeidheid en hoofdpijn (> 70%), myalgie en koude rillingen (> 40%), artralgie en pyrexie (> 20%).

Deelnemers van 16 jaar en ouder – na 2 doses
In onderzoek 2 kregen in totaal 22.026 deelnemers van 16 jaar of ouder ten minste 1 dosis Comirnaty 30 microgram en kregen in totaal 22.021 deelnemers van 16 jaar of ouder een placebo (waaronder respectievelijk 138 en 145 adolescenten van 16 en 17 jaar oud in de vaccingroep en de placebogroep). In totaal kregen 20.519 deelnemers van 16 jaar of ouder 2 doses Comirnaty.

Op het moment van de analyse van onderzoek 2, met de afsluitende datum van 13 maart 2021 voor de gegevens van de placebogecontroleerde, geblindeerde follow-upperiode tot en met de datum van opheffen van de blindering voor de deelnemers, werden in totaal 25.651 (58,2%) deelnemers (13.031 Comirnaty en 12.620 placebo) van 16 jaar en ouder gedurende ≥ 4 maanden na de tweede dosis gevolgd. Deze analyse omvatte in totaal 15.111 (7.704 Comirnaty en 7.407 placebo) deelnemers

van 16 tot en met 55 jaar oud en in totaal 10.540 (5.327 Comirnaty en 5.213 placebo) deelnemers van 56 jaar en ouder.

De meest frequent voorkomende bijwerkingen bij deelnemers van 16 jaar en ouder die 2 doses hadden gekregen, waren injectieplaatspijn (> 80%), vermoeidheid (> 60%), hoofdpijn (> 50%), myalgie (> 40%), koude rillingen (> 30%), artralgie (> 20%), pyrexie en zwelling van injectieplaats (> 10%); ze waren doorgaans licht of matig intens en verdwenen binnen een paar dagen na vaccinatie. Een iets lagere frequentie van reactogeniciteitsvoorvallen ging gepaard met een hogere leeftijd.

Het veiligheidsprofiel bij 545 deelnemers van 16 jaar en ouder die Comirnaty kregen en seropositief waren voor SARS-CoV-2 in de uitgangssituatie was vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel dat is waargenomen bij de algemene populatie.

Deelnemers van 12 jaar en ouder – na een boosterdosis
Een subgroep van deelnemers van fase 2/3-onderzoek 2 met daarin 306 volwassenen van 18 tot 55 jaar oud, die de oorspronkelijke kuur van 2 doses Comirnaty hadden voltooid, kregen ongeveer 6 maanden (bereik van 4,8 tot 8,0 maanden) na toediening van dosis 2 een boosterdosis van Comirnaty. Voor deelnemers die een boosterdosis kregen, bedroeg de mediane follow-upperiode in het algemeen 8,3 maanden (bereik: 1,1 tot 8,5 maanden) en voor 301 deelnemers bedroeg de follow-upperiode ≥ 6 maanden na de boosterdosis tot de afsluitende datum (22 november 2021).

Het algemene veiligheidsprofiel voor de boosterdosis was vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel waargenomen na 2 doses. De meest frequent voorkomende bijwerkingen bij deelnemers van 18 tot 55 jaar oud waren injectieplaatspijn (> 80%), vermoeidheid (> 60%), hoofdpijn (> 40%), myalgie (> 30%), koude rillingen en artralgie (> 20%).

In onderzoek 4, een placebogecontroleerd boosteronderzoek, kregen deelnemers van 16 jaar en ouder die uit onderzoek 2 werden gerekruteerd ten minste 6 maanden na de tweede dosis Comirnaty een boosterdosis van Comirnaty (5.081 deelnemers) of placebo (5.044 deelnemers). Voor deelnemers die een boosterdosis kregen, bedroeg de mediane follow-upperiode in het algemeen 2,8 maanden (bereik: 0,3 tot 7,5 maanden) na de boosterdosis in de geblindeerde, placebogecontroleerde follow-upperiode tot de afsluitende datum (8 februari 2022). Van deze deelnemers werden 1.281 deelnemers (895 Comirnaty en 386 placebo) gevolgd gedurende ≥ 4 maanden na de boosterdosis van Comirnaty. Er werden geen nieuwe bijwerkingen van Comirnaty vastgesteld.

Een subgroep van deelnemers van fase 2/3-onderzoek 2 met daarin 825 adolescenten van 12 tot 15 jaar oud, die de oorspronkelijke kuur van 2 doses Comirnaty hadden voltooid, kregen ongeveer 11,2 maanden (bereik van 6,3 tot 20,1 maanden) na toediening van dosis 2 een boosterdosis van Comirnaty. Voor deelnemers die een boosterdosis kregen, bedroeg de mediane follow-upperiode in het algemeen 9,5 maanden (bereik: 1,5 tot 10,7 maanden) op basis van de gegevens tot en met de afsluitende datum (3 november 2022). Er werden geen nieuwe bijwerkingen van Comirnaty vastgesteld.

Boosterdosis na primaire vaccinatie met een ander goedgekeurd COVID-19-vaccin
In 5 onafhankelijke onderzoeken naar het gebruik van een boosterdosis van Comirnaty bij personen die de primaire vaccinatie hadden voltooid met een ander goedgekeurd COVID-19-vaccin (heterologe boosterdosis), werden geen nieuwe veiligheidsproblemen vastgesteld.

Voor Omicron aangepast Comirnaty
Kinderen van 5 tot en met 11 jaar (d.w.z. van 5 tot jonger dan 12 jaar) – na de boosterdosis (vierde dosis)
In een subgroep van onderzoek 6 (fase 3) kregen 113 deelnemers van 5 tot en met 11 jaar die 3 doses van Comirnaty hadden voltooid, een boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 microgram) 2,6 tot 8,5 maanden na toediening van dosis 3. Deelnemers die een boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 kregen, werden gedurende een mediane periode van ten minste 1,6 maanden gevolgd.

Het algemene veiligheidsprofiel voor de boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 was vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel waargenomen na 3 doses. De meest frequent voorkomende bijwerkingen bij deelnemers van 5 tot en met 11 jaar waren injectieplaatspijn (> 60%), vermoeidheid (> 40%), hoofdpijn (> 20%) en spierpijn (> 10%).

Deelnemers van 12 jaar en ouder – na een boosterdosis van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (vierde dosis)
In een subgroep van onderzoek 5 (fase 2/3) kregen 107 deelnemers van 12 tot en met 17 jaar, 313 deelnemers van 18 tot en met 55 jaar en 306 deelnemers van 56 jaar en ouder die 3 doses van Comirnaty hadden voltooid, een boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 microgram) 5,4 tot 16,9 maanden na toediening van dosis 3. Deelnemers die een boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 kregen, werden gedurende een mediane periode van ten minste 1,5 maanden gevolgd.

Het algemene veiligheidsprofiel voor de boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 was vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel waargenomen na 3 doses. De meest frequent voorkomende bijwerkingen bij deelnemers van 12 jaar en ouder waren injectieplaatspijn (> 60%), vermoeidheid (> 50%), hoofdpijn (> 40%), spierpijn (> 20%), koude rillingen (> 10%) en gewrichtspijn (> 10%).

Lijst in tabelvorm van bijwerkingen afkomstig van klinische onderzoeken van Comirnaty en Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 en van ervaring na verlening van de handelsvergunning van Comirnaty bij personen van 5 jaar en ouder

Bijwerkingen die zijn waargenomen tijdens klinische onderzoeken worden hieronder vermeld overeenkomstig de volgende frequentiecategorieën: zeer vaak (≥1/10), vaak (≥1/100, <1/10), soms (≥1/1.000, <1/100), zelden (≥1/10.000, <1/1.000), zeer zelden (<1/10.000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1. Bijwerkingen van Comirnaty en Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 in klinische onderzoeken en bij ervaring na verlening van de handelsvergunning van Comirnaty bij personen van 5 jaar en ouder

Systeem/orgaanklasse	**Frequentie**	**Bijwerkingen**
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Vaak	Lymfadenopathie[a]
Immuunsysteemaandoeningen	Soms	Overgevoeligheidsreacties (bijv. rash, pruritus, urticaria[b], angio-oedeem[b])
	Niet bekend	Anafylaxie
Voedings- en stofwisselings-stoornissen	Soms	Verminderde eetlust
Psychische stoornissen	Soms	Insomnia
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Hoofdpijn
	Soms	Duizeligheid[d]; lethargie
	Zelden	Acute perifere gelaatsparalyse[c]
	Niet bekend	Paresthesie[d]; hypo-esthesie[d]
Hartaandoeningen	Zeer zelden	Myocarditis[d]; pericarditis[d]
Maagdarmstelselaandoeningen	Zeer vaak	Diarree[d]
	Vaak	Nausea; braken[d]
Huid- en onderhuidaandoeningen	Soms	Hyperhidrose; nachtzweten
	Niet bekend	Erythema multiforme[d]
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Zeer vaak	Artralgie; myalgie
	Soms	Pijn in extremiteit[e]
Voortplantings-stelsel- en borstaandoeningen	Niet bekend	Hevige menstruele bloedingen[i]
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Injectieplaatspijn; vermoeidheid; koude rillingen; pyrexie[f]; zwelling van injectieplaats

	Vaak	Injectieplaatsroodheid[h]
	Soms	Asthenie; malaise; injectieplaats-pruritus
	Niet bekend	Uitgebreide zwelling van de gevaccineerde ledemaat[d]; zwelling van het gezicht[g]

a. Bij deelnemers van 5 jaar en ouder werd een hogere frequentie van lymfadenopathie gemeld na een boosterdosis (≤ 2,8%) dan na een primaire dosis (≤ 0,9%) van het vaccin.
b. De frequentiecategorie voor urticaria en angio-oedeem is 'zelden'.
c. Gedurende de follow-upperiode voor de veiligheid van het klinische onderzoek tot 14 november 2020 is acute perifere gelaatsparalyse (of verlamming) gemeld door vier deelnemers in de groep met het COVID-19-mRNA-vaccin. De gelaatsparalyse startte op dag 37 na dosis 1 (die deelnemer kreeg dosis 2 niet) en op dag 3, 9 en 48 na dosis 2. Er zijn geen gevallen van acute perifere gelaatsparalyse (of verlamming) gemeld in de placebogroep.
d. Bijwerkingen vastgesteld na verlening van de handelsvergunning.
e. Verwijst naar de gevaccineerde arm.
f. Een hogere frequentie van pyrexie is waargenomen na de tweede dosis in vergelijking met de eerste dosis.
g. In de postmarketingfase is melding gemaakt van zwelling van het gezicht bij personen die het vaccin toegediend kregen die eerder huidvullers ('fillers') hebben gebruikt.
h. Injectieplaatsroodheid kwam met een hogere frequentie (zeer vaak) voor bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar.
i. De meeste gevallen bleken niet ernstig en tijdelijk van aard te zijn.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Myocarditis en pericarditis
Het verhoogde risico op myocarditis na vaccinatie met Comirnaty is het grootst bij jongens en jonge mannen (zie rubriek 4.4).

In twee grote Europese farmaco-epidemiologische studies werd het extra risico bij jongens en jonge mannen na de tweede dosis Comirnaty geraamd. Uit één studie bleek dat er bij mannen van 12-29 jaar in een periode van 7 dagen na de tweede dosis ongeveer 0,265 (95%-BI 0,255 - 0,275) meer gevallen van myocarditis per 10.000 personen optraden dan bij niet-blootgestelde personen. In een andere studie traden er bij mannen van 16-24 jaar in een periode van 28 dagen na de tweede dosis 0,56 (95%-BI 0,37 - 0,74) meer gevallen van myocarditis per 10.000 personen op dan bij niet-blootgestelde personen.

Beperkte gegevens duiden erop dat het risico op myocarditis en pericarditis na vaccinatie met Comirnaty bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar lager is dan bij de leeftijd van 12 tot en met 17 jaar.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

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

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: vaccins, virale vaccins, ATC-code: J07BN01

Werkingsmechanisme

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

Werkzaamheid

Voor Omicron aangepast Comirnaty
Immunogeniciteit bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar (d.w.z. van 5 tot jonger dan 12 jaar) – na de boosterdosis (vierde dosis)
In een analyse van een subgroep van onderzoek 6 kregen 103 deelnemers van 5 tot en met 11 jaar die eerder een primaire reeks van 2 doses en een boosterdosis van Comirnaty hadden gekregen, een boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. De resultaten omvatten immunogeniciteitsgegevens van een vergelijkende subgroep met deelnemers van 5 tot en met 11 jaar in onderzoek 3 die 3 doses van Comirnaty kregen. Bij deelnemers van 5 tot en met 11 jaar die een vierde dosis van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 kregen en deelnemers van 5 tot en met 11 jaar die een derde dosis van Comirnaty kregen, was respectievelijk 57,3% en 58,4% positief voor SARS-CoV-2 bij de uitgangssituatie.

De immuunrespons 1 maand na een boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 induceerde doorgaans vergelijkbare, met de voor Omicron BA.4/BA.5 specifieke neutraliserende titers, vergeleken met de titers in de vergelijkende groep die 3 doses van Comirnaty kreeg. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 leidde ook tot vergelijkbare, voor de referentiestam specifieke titers, vergeleken met de titers in de vergelijkende groep.

De immunogeniciteitsresultaten van het vaccin na een boosterdosis bij deelnemers van 5 tot en met 11 jaar worden in tabel 2 gegeven.

Tabel 2. Onderzoek 6 – geometrisch gemiddelde ratio en geometrisch gemiddelde titers – deelnemers met of zonder bewijs van SARS-CoV-2-infectie – 5 tot en met 11 jaar oud – evalueerbare immunogeniciteitspopulatie

Neutralisatie-test voor SARS-CoV-2	Tijdpunt voor bloed-afname[a]	Vaccingroep (zoals toegewezen/gerandomiseerd)				
		Onderzoek 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5) 10 microgram Dosis 4 en 1 maand na dosis 4		Onderzoek 3 Comirnaty 10 microgram Dosis 3 en 1 maand na dosis 3		Onderzoek 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5)/Comirnaty 10 microgram
		n[b]	GMT[c] (95%-BI[c])	n[b]	GMT[c] (95%-BI[c])	GMR[d] (95%-BI[d])
Omicron BA.4-5 - NT50 (titer)[e]	Vóór vaccinatie	102	488,3 (361,9; 658,8)	112	248,3 (187,2; 329,5)	-
	1 maand	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)
Referentiestam - NT50 (titer)[e]	Vóór vaccinatie	102	2.904,0 (2.372,6; 3.554,5)	113	1.323,1 (1.055,7; 1.658,2)	-
	1 maand	102	8.245,9 (7.108,9; 9.564,9)	113	7.235,1 (6.331,5; 8.267,8)	-

Afkortingen: BI = betrouwbaarheidsinterval; GMR = geometrisch gemiddelde ratio; GMT = geometrisch gemiddelde titer; LLOQ = *lower limit of quantitation* (onderste grens van kwantificatie); LS = *least squares* (kleinste kwadraten); N-bindend = nucleoproteïnebindend voor SARS-CoV-2; NT50 = 50% neutraliserende titer; SARS-CoV-2 = *severe acute respiratory syndrome*-coronavirus 2.

a. In het protocol gespecificeerd tijdpunt voor bloedafname.
b. n = aantal deelnemers met geldige en vastgestelde testresultaten voor de gespecificeerde test bij het vermelde tijdpunt voor bloedafname.
c. GMT's en 2-zijdige 95%-BI's zijn berekend door middel van de machtsverheffing van de gemiddelde logaritme van de titers en de overeenkomstige BI's (gebaseerd op de t-distributie van Student). Testresultaten lager dan de LLOQ werden vastgelegd op 0,5 × LLOQ.
d. GMR's en 2-zijdige 95%-BI's zijn berekend door middel van machtsverheffing van het verschil van LS-gemiddelden voor de test en de overeenkomstige BI's op basis van de analyse van logaritmisch getransformeerde testresultaten met gebruikmaking van een model van lineaire regressie met logaritmisch getransformeerde neutraliserende titers in de uitgangssituatie, infectiestatus na de uitgangssituatie en vaccingroep als covariabelen.
e. NT50 voor SARS-CoV-2 zijn bepaald met gebruikmaking van een gevalideerd testplatform met 384 wells (oorspronkelijke stam [USA-WA1/2020, geïsoleerd in januari 2020] en Omicron B.1.1.529 subvariant BA.4/BA.5).

Immunogeniciteit bij deelnemers van 12 jaar en ouder – na de boosterdosis (vierde dosis)
In een analyse van een subgroep van onderzoek 5 kregen 105 deelnemers van 12 tot en met 17 jaar, 297 deelnemers van 18 tot en met 55 jaar en 286 deelnemers van 56 jaar en ouder die eerder een primaire reeks van 2 doses en een boosterdosis van Comirnaty hadden gekregen, een boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. Bij deelnemers van 12 tot en met 17 jaar, 18 tot en met 55 jaar en 56 jaar en ouder was respectievelijk 75,2%, 71,7% en 61,5% positief voor SARS-CoV-2 bij de uitgangssituatie.

Analyses van 50% neutraliserende antistoftiters (NT50) tegen Omicron BA.4-5 en tegen een referentiestam bij deelnemers van 56 jaar en ouder die een boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 kregen in onderzoek 5, vergeleken met een subgroep van deelnemers van onderzoek 4 die een boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty kregen, toonden superioriteit aan van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 ten opzichte van Comirnaty op basis van geometrisch gemiddelde ratio (GMR), niet-inferioriteit op basis van verschil in percentages voor serologische respons met betrekking tot een respons tegen Omicron BA.4-5 en niet-inferioriteit van immuunrespons tegen de referentiestam op basis van GMR (tabel 3).

Analyses van NT50 tegen Omicron BA.4/BA.5 bij deelnemers van 18 tot en met 55 jaar, vergeleken met deelnemers van 56 jaar en ouder, die een boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 kregen in onderzoek 5 toonden niet-inferioriteit aan van respons tegen

Omicron BA.4-5 bij deelnemers van 18 tot en met 55 jaar, vergeleken met deelnemers van 56 jaar en ouder, voor zowel GMR als verschil in percentages voor serologische respons (tabel 3).

Het onderzoek beoordeelde ook het niveau van NT50 van de stam tegen Omicron BA.4-5 SARS-CoV-2 en de referentiestam vóór vaccinatie en 1 maand na vaccinatie bij deelnemers die een boosterdosis (vierde dosis) kregen (tabel 4).

Tabel 3. GMT's (NT50) voor SARS-CoV-2 en verschil in percentages van deelnemers met serologische respons 1 maand na de vaccinatiekuur – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 van onderzoek 5 en Comirnaty van subgroep van onderzoek 4 – deelnemers met en zonder bewijs van SARS-CoV-2-infectie – evalueerbare immunogeniciteitspopulatie

GMT's (NT50) voor SARS-CoV-2 1 maand na de vaccinatiekuur								
	Onderzoek 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				**Subgroep van onderzoek 4 Comirnaty**		**Vergelijking leeftijdsgroep**	**Vergelijking vaccingroep**
	18 tot en met 55 jaar		**56 jaar en ouder**		**56 jaar en ouder**		**Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 18 tot en met 55 jaar/≥ 56 jaar**	**≥ 56 jaar Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 /Comirnaty**
Neutralisatietest voor SARS-CoV-2	**n[a]**	**GMT[c] (95%-BI[c])**	**n[a]**	**GMT[b] (95%-BI[b])**	**n[a]**	**GMT[b] (95%-BI[b])**	**GMR[c] (95%-BI[c])**	**GMR[c] (95%-BI[c])**
Omicron BA.4-5 - NT50 (titer)[d]	297	4.455,9 (3.851,7; 5.154,8)	284	4.158,1 (3.554,8; 4.863,8)	282	938,9 (802,3; 1.098,8)	0,98 (0,83; 1,16)[e]	2,91 (2,45; 3,44)[f]
Referentiestam – NT50 (titer)[d]	-	-	286	16.250,1 (14.499,2; 18.212,4)	289	10.415,5 (9.366,7; 11.581,8)	-	1,38 (1,22; 1,56)[g]
Verschil in percentages van deelnemers met serologische respons 1 maand na de vaccinatiekuur								
	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				**Subgroep van onderzoek 4 Comirnaty**		**Vergelijking leeftijdsgroep**	**Vergelijking vaccingroep ≥ 56 jaar**
	18 tot en met 55 jaar		**56 jaar en ouder**		**56 jaar en ouder**		**Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 18 tot en met 55 jaar/≥ 56 jaar**	**Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 /Comirnaty**
Neutralisatietest voor SARS-CoV-2	**N[h]**	**n[i] (%) (95%-BI[k])**	**N[h]**	**n[i] (%) (95%-BI[k])**	**N[h]**	**n[i] (%) (95%-BI[j])**	**Verschil[k] (95%-BI[l])**	**Verschil[k] (95%-BI[l])**
Omicron BA.4-5 - NT50 (titer)[d]	294	180 (61,2) (55,4; 66,8)	282	188 (66,7) (60,8; 72,1)	273	127 (46,5) (40,5; 52,6)	-3,03 (-9,68; 3,63)[m]	26,77 (19,59; 33,95)[n]

Afkortingen: BI = betrouwbaarheidsinterval; GMR = geometrisch gemiddelde ratio; GMT = geometrisch gemiddelde titer; LLOQ = *lower limit of quantitation* (onderste grens van kwantificatie); LS = *least squares* (kleinste kwadraten); NT50 = 50% neutraliserende titer; SARS-CoV-2 = *severe acute respiratory syndrome*-coronavirus 2.
Opmerking: Serologische respons wordt gedefinieerd als het bereiken van een ≥ 4-voudige stijging ten opzichte van de uitgangssituatie. Als de meting in de uitgangssituatie lager is dan de LLOQ, wordt een testresultaat van ≥ 4 × LLOQ na vaccinatie beschouwd als een serologische respons

a. n = aantal deelnemers met geldige en vastgestelde testresultaten voor de gespecificeerde test bij het vermelde tijdpunt voor bloedafname.
b. GMT's en 2-zijdige 95%-BI's zijn berekend door middel van de machtsverheffing van de gemiddelde logaritme van de titers en de overeenkomstige BI's (gebaseerd op de t-distributie van Student). Testresultaten lager dan de LLOQ werden vastgelegd op 0,5 × LLOQ.
c. GMR's en 2-zijdige 95%-BI's zijn berekend door middel van machtsverheffing van het verschil van LS-gemiddelden en de overeenkomstige BI's op basis van de analyse van logaritmisch getransformeerde neutraliserende titers met gebruikmaking van een model van lineaire regressie met de termen neutraliserende titer in de uitgangssituatie (logaritmische schaal) en vaccingroep of leeftijdsgroep.
d. NT50 voor SARS-CoV-2 zijn bepaald met gebruikmaking van een gevalideerd testplatform met 384 wells (oorspronkelijke stam [USA-WA1/2020, geïsoleerd in januari 2020] en Omicron B.1.1.529 subvariant BA.4/BA.5).
e. Niet-inferioriteit wordt verklaard als de onderste grens van het 2-zijdige 95%-BI voor de GMR groter is dan 0,67.
f. Superioriteit wordt verklaard als de onderste grens van het 2-zijdige 95%-BI voor de GMR groter is dan 1.
g. Niet-inferioriteit wordt verklaard als de onderste grens van het 2-zijdige 95%-BI voor de GMR groter is dan 0,67 en de puntschatting van de GMR ≥ 0,8 is.
h. N = aantal deelnemers met geldige en vastgestelde testresultaten voor de gespecificeerde test op zowel het tijdpunt vóór vaccinatie als het vermelde tijdpunt voor bloedafname. Deze waarde is de noemer voor de procentuele berekening.
i. n = aantal deelnemers met serologische respons voor de vermelde test op het vermelde tijdpunt voor bloedafname.
j. Exact 2-zijdig BI, gebaseerd op de Clopper-Pearson-methode.
k. Verschil in aantallen, uitgedrukt in procenten.
l. 2-zijdig BI gebaseerd op de Miettinen-Nurminen-methode, gestratificeerd volgens categorie van neutraliserende titer bij de uitgangssituatie (< mediaan, ≥ mediaan) voor het verschil in aantallen. De mediaan van neutraliserende titers bij de uitgangssituatie werd berekend op basis van de gebundelde gegevens in 2 vergelijkende groepen.
m. Niet-inferioriteit wordt verklaard als de onderste grens van het 2-zijdige 95%-BI voor het verschil in percentages van deelnemers met serologische respons >- 10% is.
n. Niet-inferioriteit wordt verklaard als de onderste grens van het 2-zijdige 95%-BI voor het verschil in percentages van deelnemers met serologische respons >- 5% is.

Tabel 4. Geometrisch gemiddelde titers – subgroepen met Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 van onderzoek 5 – vóór en 1 maand na een boosterdosis (vierde dosis) – deelnemers van 12 jaar en ouder – met of zonder bewijs van infectie – evalueerbare immunogeniciteitspopulatie

Neutralisatietest voor SARS-CoV-2	**Tijdpunt voor bloedafname**	**Comirnaty Original/Omicron BA.4-5**					
		12 tot en met 17 jaar		**18 tot en met 55 jaar**		**56 jaar en ouder**	
		n[b]	**GMT[c] (95%-BI[c])**	**n[b]**	**GMT[c] (95%-BI[c])**	**n[b]**	**GMT[c] (95%-BI[c])**
Omicron BA.4-5 - NT50 (titer)[d]	Vóór vaccinatie	104	1.105,8 (835,1; 1.464,3)	294	569,6 (471,4; 688,2)	284	458,2 (365,2; 574,8)
	1 maand	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)
Referentiestam – NT50 (titer)[d]	Vóór vaccinatie	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 maand	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)

Afkortingen: BI = betrouwbaarheidsinterval; GMT = geometrisch gemiddelde titer; LLOQ = *lower limit of quantitation* (onderste grens van kwantificatie); NT50 = 50% neutraliserende titer; SARS-CoV-2 = *severe acute respiratory syndrome*-coronavirus 2.
a. In het protocol gespecificeerd tijdpunt voor bloedafname.
b. n = aantal deelnemers met geldige en vastgestelde testresultaten voor de gespecificeerde test bij het vermelde tijdpunt voor bloedafname.

c. GMT's en 2-zijdige 95%-BI's zijn berekend door middel van de machtsverheffing van de gemiddelde logaritme van de titers en de overeenkomstige BI's (gebaseerd op de t-distributie van Student). Testresultaten lager dan de LLOQ werden vastgelegd op 0,5 × LLOQ.
d. NT50 voor SARS-CoV-2 zijn bepaald met gebruikmaking van een gevalideerd testplatform met 384 wells (oorspronkelijke stam [USA-WA1/2020, geïsoleerd in januari 2020] en Omicron B.1.1.529 subvariant BA.4-5).

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

Werkzaamheid bij deelnemers van 16 jaar en ouder – na 2 doses
In het fase 2/3-deel van onderzoek 2 werden, op basis van gegevens die zijn verzameld tot en met 14 november 2020, ongeveer 44.000 deelnemers in gelijke mate gerandomiseerd; ze moesten 2 doses van het aanvankelijk goedgekeurde COVID-19-mRNA-vaccin of een placebo krijgen. De werkzaamheidsanalyses omvatten deelnemers die hun tweede vaccinatie binnen 19 tot 42 dagen na hun eerste vaccinatie kregen. De meerderheid (93,1%) van de gevaccineerden kreeg de tweede dosis 19 dagen tot 23 dagen na dosis 1. Volgens de planning worden de deelnemers gedurende maximaal 24 maanden na dosis 2 gevolgd, voor beoordelingen van de veiligheid en werkzaamheid tegen COVID-19. In het klinische onderzoek moesten de deelnemers een minimale tussenperiode van 14 dagen vóór en na toediening van een influenzavaccin in acht nemen om ofwel placebo of het COVID-19-mRNA-vaccin te krijgen. In het klinische onderzoek moesten de deelnemers een minimale tussenperiode van 60 dagen vóór en na ontvangst van bloed-/plasmaproducten of immunoglobulinen in acht nemen gedurende het gehele onderzoek en tot voltooiing ervan om ofwel placebo of het COVID-19-mRNA-vaccin te krijgen.

De populatie voor de analyse van het primaire werkzaamheidseindpunt bestond uit 36.621 deelnemers van 12 jaar en ouder (18.242 in de groep met het COVID-19-mRNA-vaccin en 18.379 in de placebogroep) voor wie er geen bewijzen waren voor een eerdere infectie met SARS-CoV-2 tot en met 7 dagen na de tweede dosis. Verder waren 134 deelnemers 16 tot en met 17 jaar oud (66 in de groep met het COVID-19-mRNA-vaccin en 68 in de placebogroep) en waren 1.616 deelnemers 75 jaar en ouder (804 in de groep met het COVID-19-mRNA-vaccin en 812 in de placebogroep).

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

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

Informatie over de werkzaamheid van het vaccin wordt gegeven in tabel 5.

Tabel 5. Werkzaamheid van het vaccin – eerste optreden van COVID-19 vanaf 7 dagen na dosis 2, volgens leeftijdssubgroep – deelnemers zonder bewijs van infectie vóór 7 dagen na dosis 2 – evalueerbare populatie voor werkzaamheid (7 dagen)

Eerste optreden van COVID-19 vanaf 7 dagen na dosis 2 bij deelnemers zonder bewijs van eerdere SARS-CoV-2-infectie*			
Subgroep	**COVID-19-mRNA-vaccin N[a] = 18.198 Gevallen n1[b] Bewakingsperiode[c] (n2[d])**	**Placebo N[a] = 18.325 Gevallen n1[b] Bewakingsperiode[c] (n2[d])**	**Werkzaamheid van vaccin % (95%-BI)[e]**
Alle deelnemers	8 2,214 (17.411)	162 2,222 (17.511)	95,0 (90,0; 97,9)
16 tot en met 64 jaar	7 1,706 (13.549)	143 1,710 (13.618)	95,1 (89,6; 98,1)
65 jaar en ouder	1 0,508 (3.848)	19 0,511 (3.880)	94,7 (66,7; 99,9)
65 tot en met 74 jaar	1 0,406 (3.074)	14 0,406 (3.095)	92,9 (53,1; 99,8)
75 jaar en ouder	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1; 100,0)

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

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

a. N = aantal deelnemers in de gespecificeerde groep.
b. n1 = aantal deelnemers die voldoen aan de definitie voor het eindpunt.
c. Totale bewakingsperiode in 1.000 persoonsjaren voor het gegeven eindpunt voor alle deelnemers binnen elke groep die risico lopen op het eindpunt. De periode voor het verzamelen van gevallen van COVID-19 loopt vanaf 7 dagen na dosis 2 tot het einde van de bewakingsperiode.
d. n2 = aantal deelnemers die risico lopen op het eindpunt.
e. Het tweezijdige betrouwbaarheidsinterval (BI) voor de werkzaamheid van het vaccin is afgeleid op basis van de voor de bewakingsperiode aangepaste Clopper-Pearson-methode. BI niet aangepast voor multipliciteit.

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

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

Bijgewerkte analyses van de werkzaamheid zijn uitgevoerd met aanvullende, bevestigde gevallen van COVID-19 die zijn verzameld tijdens de geblindeerde, placebogecontroleerde follow-up; ze geven bij de populatie voor de werkzaamheid een periode tot 6 maanden na dosis 2 weer.

De bijgewerkte informatie over de werkzaamheid van het vaccin wordt gegeven in tabel 6.

Tabel 6. Werkzaamheid van het vaccin – eerste optreden van COVID-19 vanaf 7 dagen na dosis 2, volgens leeftijdssubgroep – deelnemers zonder bewijs van eerdere SARS-CoV-2-infectie* vóór 7 dagen na dosis 2 – evalueerbare populatie voor werkzaamheid (7 dagen) tijdens de placebogecontroleerde follow-upperiode

Subgroep	COVID-19-mRNA-vaccin Na = 20.998 Gevallen n1b Bewakingsperiodec (n2d)	Placebo Na = 21.096 Gevallen n1b Bewakingsperiodec (n2d)	Werkzaamheid van vaccin % (95%-BIe)
Alle deelnemers[f]	77 6,247 (20.712)	850 6,003 (20.713)	91,3 (89,0; 93,2)
16 tot en met 64 jaar	70 4,859 (15.519)	710 4,654 (15.515)	90,6 (87,9; 92,7)
65 jaar en ouder	7 1,233 (4.192)	124 1,202 (4.226)	94,5 (88,3; 97,8)
65 tot en met 74 jaar	6 0,994 (3.350)	98 0,966 (3.379)	94,1 (86,6; 97,9)
75 jaar en ouder	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

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

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

a. N = aantal deelnemers in de gespecificeerde groep.
b. n1 = aantal deelnemers die voldoen aan de definitie voor het eindpunt.
c. Totale bewakingsperiode in 1.000 persoonsjaren voor het gegeven eindpunt voor alle deelnemers binnen elke groep die risico lopen op het eindpunt. De periode voor het verzamelen van gevallen van COVID-19 loopt vanaf 7 dagen na dosis 2 tot het einde van de bewakingsperiode.
d. n2 = aantal deelnemers die risico lopen op het eindpunt.
e. Het tweezijdige 95%-betrouwbaarheidsinterval (BI) voor de werkzaamheid van het vaccin is afgeleid op basis van de voor de bewakingsperiode aangepaste Clopper-Pearson-methode.
f. Omvatte bevestigde gevallen bij deelnemers van 12 tot en met 15 jaar: 0 in de groep met het COVID-19-mRNA-vaccin; 16 in de placebogroep.

In de periode waarin de variant van het Wuhan-/wildtype en de alfa-variant de belangrijkste stammen waren die circuleerden, bedroeg in de bijgewerkte werkzaamheidsanalyse de werkzaamheid van het COVID-19-mRNA-vaccin voor preventie van het eerste optreden van COVID-19 vanaf 7 dagen na dosis 2, vergeleken met placebo, 91,1% (95%-BI van 88,8% tot 93,0%) bij deelnemers in de evalueerbare populatie voor de werkzaamheid met of zonder bewijs van eerdere infectie met SARS-CoV-2.

Bovendien toonden de bijgewerkte werkzaamheidsanalyses volgens subgroep vergelijkbare puntschattingen voor de werkzaamheid aan voor alle groepen van geslacht, etnische afkomst, geografie en deelnemers met medische comorbiditeiten en obesitas die gepaard gaan met een hoog risico op ernstige COVID-19.

Werkzaamheid tegen ernstige COVID-19
Bijgewerkte werkzaamheidsanalyses van secundaire werkzaamheidseindpunten ondersteunden het voordeel van het COVID-19-mRNA-vaccin voor preventie van ernstige COVID-19.

Vanaf 13 maart 2021 wordt werkzaamheid van het vaccin tegen ernstige COVID-19 uitsluitend gegeven voor deelnemers met of zonder eerdere infectie met SARS-CoV-2 (tabel 7), omdat het aantal gevallen van COVID-19 bij deelnemers zonder eerdere infectie met SARS-CoV-2 hetzelfde was als

dat bij deelnemers met of zonder eerdere infectie met SARS-CoV-2 bij zowel de groep met het COVID-19-mRNA-vaccin als de placebogroep.

Tabel 7. Werkzaamheid van het vaccin – eerste optreden van ernstige COVID-19 bij deelnemers met of zonder eerdere SARS-CoV-2-infectie volgens definitie van de Food and Drug Administration (FDA)* na dosis 1 of vanaf 7 dagen na dosis 2 in de placebogecontroleerde follow-up

	COVID-19-mRNA-vaccin Gevallen n1[a] Bewakingsperiode (n2[b])	**Placebo Gevallen n1[a] Bewakingsperiode (n2[b])**	**Werkzaamheid van vaccin % (95%-BI[c])**
Na dosis 1[d]	1 8,439[e] (22.505)	30 8,288[e] (22.435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 dagen na dosis 2[f]	1 6,522[g] (21.649)	21 6,404[g] (21.730)	95,3 (70,9; 99,9)

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

* Ernstige ziekte van COVID-19 zoals gedefinieerd door de FDA is bevestigde COVID-19 en aanwezigheid van ten minste 1 van de volgende:

- klinische tekenen in rusttoestand die duiden op een ernstige systemische ziekte (ademhalingsritme ≥ 30 ademhalingen per minuut, hartslag ≥ 125 slagen per minuut, zuurstofsaturatie ≤ 93% bij kamerlucht op zeeniveau, of verhouding van partiële druk van arteriële zuurstof ten opzichte van fractionele geïnspireerde zuurstof < 300 mmHg);
- ademhalingsfalen (gedefinieerd als noodzaak van high-flow zuurstof, niet-invasieve beademing, kunstmatige beademing of extracorporele membraanoxygenatie [ECMO]);
- bewijs van shock (systolische bloeddruk < 90 mmHg, diastolische bloeddruk < 60 mmHg of noodzaak van vasopressoren);
- significante acute nier-, lever- of neurologische disfunctie;
- opname op een intensivecareafdeling;
- overlijden.

a. n1 = aantal deelnemers die voldoen aan de definitie voor het eindpunt.
b. n2 = aantal deelnemers die risico lopen op het eindpunt.
c. Het tweezijdige betrouwbaarheidsinterval (BI) voor de werkzaamheid van het vaccin is afgeleid op basis van de voor de bewakingsperiode aangepaste Clopper-Pearson-methode.
d. Werkzaamheid beoordeeld op basis van de gehele beschikbare populatie voor de werkzaamheid van dosis 1 (aangepaste *intention-to-treat*) die bestond uit alle gerandomiseerde deelnemers die ten minste 1 dosis van het onderzoeksmiddel hadden gekregen.
e. Totale bewakingsperiode in 1.000 persoonsjaren voor het gegeven eindpunt voor alle deelnemers binnen elke groep die risico lopen op het eindpunt. De periode voor het verzamelen van gevallen van COVID-19 loopt vanaf dosis 1 tot het einde van de bewakingsperiode.
f. Werkzaamheid beoordeeld op basis van de evalueerbare populatie voor de werkzaamheid (7 dagen) die bestond uit alle in aanmerking komende, gerandomiseerde deelnemers die alle doses van het onderzoeksmiddel hadden gekregen, zoals gerandomiseerd binnen de vooraf vastgelegde marge, en die volgens de clinicus geen andere belangrijke afwijkingen van het protocol hadden.
g. Totale bewakingsperiode in 1.000 persoonsjaren voor het gegeven eindpunt voor alle deelnemers binnen elke groep die risico lopen op het eindpunt. De periode voor het verzamelen van gevallen van COVID-19 loopt vanaf 7 dagen na dosis 2 tot het einde van de bewakingsperiode.

Werkzaamheid en immunogeniciteit bij adolescenten van 12 tot 15 jaar – na 2 doses

In een initiële analyse van onderzoek 2 bij adolescenten van 12 tot 15 jaar (met een mediane follow-upduur van > 2 maanden na dosis 2) zonder bewijs van eerdere infectie waren er geen gevallen bij de 1.005 deelnemers die het vaccin kregen en waren er 16 gevallen van de 978 die placebo kregen. De puntschatting voor de werkzaamheid is 100% (95%-betrouwbaarheidsinterval 75,3; 100,0). Bij deelnemers met of zonder bewijs van eerdere infectie waren er 0 gevallen bij de 1.119 die het vaccin kregen en 18 gevallen bij de 1.110 deelnemers die placebo kregen. Ook dit duidt erop dat de puntschatting voor de werkzaamheid 100% is (95%-betrouwbaarheidsinterval 78,1; 100,0).

De bijgewerkte werkzaamheidsanalyses werden uitgevoerd met aanvullende bevestigde COVID-19-gevallen die waren ontstaan tijdens de geblindeerde, placebogecontroleerde follow-upperiode die liep tot 6 maanden na dosis 2, in de werkzaamheidspopulatie.

In de bijgewerkte werkzaamheidsanalyse van onderzoek 2, bij adolescenten van 12 tot en met 15 jaar zonder tekenen van eerdere infectie, kwamen geen gevallen voor onder de 1.057 deelnemers die het vaccin hadden gekregen en 28 gevallen onder de 1.030 die placebo hadden gekregen. De puntschatting voor de werkzaamheid is 100% (95%-betrouwbaarheidsinterval 86,8; 100,0) in de periode waarin de alfa-variant de belangrijkste stam was die circuleerde. Bij deelnemers met of zonder tekenen van eerdere infectie kwamen 0 gevallen voor onder de 1.119 deelnemers die het vaccin hadden gekregen en 30 gevallen onder de 1.109 deelnemers die placebo hadden gekregen. Dit geeft ook aan dat de puntschatting voor de werkzaamheid 100% is (95%-betrouwbaarheidsinterval 87,5; 100,0).

In onderzoek 2 werd 1 maand na dosis 2 een analyse van neutraliserende titers voor SARS-CoV-2 uitgevoerd bij een willekeurig geselecteerde subgroep van deelnemers voor wie er geen serologisch of virologisch bewijs was van een doorgemaakte SARS-CoV-2-infectie tot en met 1 maand na dosis 2, waarbij de respons bij adolescenten van 12 tot 15 jaar oud (n = 190) werd vergeleken met de respons bij deelnemers van 16 tot 25 jaar oud (n = 170).

De verhouding van de geometrisch gemiddelde titers (GMT) bij de leeftijdsgroep van 12 tot 15 jaar tot de leeftijdsgroep van 16 tot 25 jaar was 1,76, met een 2-zijdig 95%-BI van 1,47 tot 2,10. Daarom is voldaan aan het criterium van de 1,5-voudige niet-inferioriteit aangezien de onderste grens van het 2-zijdig 95%-BI voor de geometrisch gemiddelde ratio (GMR) > 0,67 was.

Werkzaamheid en immunogeniciteit bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar (d.w.z. van 5 tot jonger dan 12 jaar) – na 2 doses
Onderzoek 3 is een fase 1/2/3-onderzoek dat bestond uit een open-label, dosisbepalend deel voor het vaccin (fase 1) en een multicenter, multinationaal, gerandomiseerd, placebogecontroleerd (met fysiologische zoutoplossing), waarnemergeblindeerd deel naar de werkzaamheid (fase 2/3) waarin deelnemers van 5 tot en met 11 jaar werden opgenomen. De meerderheid (94,4%) van de deelnemers die gerandomiseerd werden naar ontvangst van het vaccin, ontving de tweede dosis 19 dagen tot 23 dagen na dosis 1.

Initiële beschrijvende werkzaamheidsresultaten van het vaccin bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar zonder bewijs van eerdere infectie met SARS-CoV-2 worden gegeven in tabel 8. Bij deelnemers met bewijs van eerdere infectie met SARS-CoV-2 zijn er geen gevallen van COVID-19 waargenomen in de vaccingroep of in de placebogroep.

Tabel 8. Werkzaamheid van het vaccin – eerste optreden van COVID-19 vanaf 7 dagen na dosis 2: zonder bewijs van infectie vóór 7 dagen na dosis 2 – fase 2/3 –evalueerbare populatie van kinderen van 5 tot en met 11 jaar voor werkzaamheid

Eerste optreden van COVID-19 vanaf 7 dagen na dosis 2 bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar zonder bewijs van eerdere infectie met SARS-CoV-2*			
	COVID-19-mRNA-vaccin 10 microgram/dosis Na = 1.305 Gevallen n1b Bewakingsperiodec (n2d)	**Placebo Na = 663 Gevallen n1b Bewakingsperiodec (n2d)**	**Werkzaamheid van vaccin % (95%-BI)**
Kinderen van 5 tot en met 11 jaar	3 0,322 (1.273)	16 0,159 (637)	90,7 (67,7; 98,3)

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

* Deelnemers die geen bewijs van een eerdere SARS-CoV-2-infectie hadden (d.w.z. [serum-]negatief voor N-bindende antistof bij bezoek 1 en SARS-CoV-2 niet gedetecteerd met behulp van NAAT [neusswab] bij bezoek 1 en 2) en een negatieve NAAT (neusswab) hadden bij een ongepland bezoek vóór 7 dagen na dosis 2, werden in de analyse opgenomen.
a. N = aantal deelnemers in de gespecificeerde groep.
b. n1 = aantal deelnemers die voldoen aan de definitie voor het eindpunt.
c. Totale bewakingsperiode in 1.000 persoonsjaren voor het gegeven eindpunt voor alle deelnemers binnen elke groep die risico lopen op het eindpunt. De periode voor het verzamelen van gevallen van COVID-19 loopt vanaf 7 dagen na dosis 2 tot het einde van de bewakingsperiode.
d. n2 = aantal deelnemers die risico lopen op het eindpunt.

Een vooraf gespecificeerde, door hypothese gestuurde analyse van de werkzaamheid is uitgevoerd met aanvullende, bevestigde gevallen van COVID-19 die zijn verzameld tijdens de geblindeerde, placebogecontroleerde follow-up; ze geven bij de populatie voor de werkzaamheid een periode tot 6 maanden na dosis 2 weer.

In de werkzaamheidsanalyse van onderzoek 3, bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar zonder tekenen van eerdere infectie, waren er 10 gevallen onder de 2.703 deelnemers die het vaccin hadden gekregen en 42 gevallen onder de 1.348 die placebo hadden gekregen. De puntschatting voor de werkzaamheid is 88,2% (95%-betrouwbaarheidsinterval 76,2; 94,7) in de periode waarin de delta-variant de belangrijkste stam was die circuleerde. Bij deelnemers met of zonder tekenen van eerdere infectie waren er 12 gevallen onder de 3.018 deelnemers die het vaccin hadden gekregen en 42 gevallen onder de 1.511 deelnemers die placebo hadden gekregen. De puntschatting voor de werkzaamheid is 85,7% (95%-betrouwbaarheidsinterval 72,4; 93,2).

In onderzoek 3 toonde een analyse van 50% neutraliserende titers (NT50) voor SARS-CoV-2 1 maand na dosis 2 bij een willekeurig geselecteerde subgroep van deelnemers effectiviteit aan door immuunoverbrugging van immuunresponsen. Daarbij werden kinderen van 5 tot en met 11 jaar (d.w.z. van 5 tot jonger dan 12 jaar) in het fase 2/3-gedeelte van onderzoek 3 vergeleken met deelnemers van 16 tot 25 jaar in het fase 2/3-deel van onderzoek 3 voor wie er geen serologisch of virologisch bewijs was van een doorgemaakte SARS-CoV-2-infectie tot en met 1 maand na dosis 2, waarbij voldaan werd aan de vooraf gespecificeerde criteria voor immuunoverbrugging voor zowel geometrisch gemiddelde ratio (GMR) als verschil in serologische respons. De serologische respons werd gedefinieerd als het bereiken van een ten minste 4-voudige stijging van NT50 voor SARS-CoV-2 ten opzichte van de uitgangssituatie (vóór dosis 1).

De GMR van de NT50 voor SARS-CoV-2 1 maand na dosis 2 bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar (d.w.z. van 5 tot jonger dan 12 jaar) ten opzichte van die bij jongvolwassenen van 16 tot 25 jaar was 1,04 (2-zijdig 95%-BI: 0,93; 1,18). Bij deelnemers zonder bewijs van eerdere infectie met SARS-CoV-2 tot 1 maand na dosis 2 had 99,2% van de kinderen van 5 tot en met 11 jaar en 99,2% van de deelnemers van 16 tot 25 jaar 1 maand na dosis 2 een serologische respons. Het verschil in percentages van deelnemers met een serologische respons tussen de 2 leeftijdsgroepen (kinderen – jongvolwassenen) was 0,0% (2-zijdig 95%-BI: -2,0%; 2,2%). Deze informatie wordt gegeven in tabel 9.

Tabel 9. Samenvatting van geometrisch gemiddelde ratio voor 50% neutraliserende titer en verschil in percentages van deelnemers met serologische respons – vergelijking van kinderen van 5 tot en met 11 jaar (onderzoek 3) met deelnemers van 16 tot 25 jaar (onderzoek 2) – deelnemers zonder bewijs van infectie tot 1 maand na dosis 2 – subgroep met immuunoverbrugging – fase 2/3 – evalueerbare populatie voor immunogeniciteit

		COVID-19-mRNA-vaccin			
		10 microgram/dosis 5 tot 11 jaar N[a] = 264	30 microgram/dosis 16 tot 25 jaar N[a] = 253	5 tot en met 11 jaar/ 16 tot 25 jaar	
	Tijdpunt[b]	GMT[c] (95%-BI[c])	GMT[c] (95%-BI[c])	GMR[d] (95%-BI[d])	Doelstelling bereikt voor immuun-overbrugging[e] (J/N)
Geometrisch gemiddelde voor 50% neutralise-rende titer[f] (GMT[c])	1 maand na dosis 2	1.197,6 (1.106,1; 1.296,6)	1.146,5 (1.045,5; 1.257,2)	1,04 (0,93; 1,18)	J
	Tijdpunt[b]	n[g] (%) (95%-BI[h])	n[g] (%) (95%-BI[h])	Verschil %[i] (95%-BI[j])	Doelstelling bereikt voor immuun-overbrugging[k] (J/N)
Percentage serologische respons (%) voor 50% neutralise-rende titer[f]	1 maand na dosis 2	262 (99,2) (97,3; 99,9)	251 (99,2) (97,2; 99,9)	0,0 (-2,0; 2,2)	J

Afkortingen: BI = betrouwbaarheidsinterval; GMR = geometrisch gemiddelde ratio; GMT = geometrisch gemiddelde titer; LLOQ = *lower limit of quantitation* (onderste grens van kwantificatie); NAAT = nucleïnezuuramplificatietest; NT50 = 50% neutraliserende titer; SARS-CoV-2 = *severe acute respiratory syndrome*-coronavirus 2.

Opmerking: Deelnemers die geen serologisch of virologisch bewijs (tot 1 maand na de bloedafname na dosis 2) van eerdere SARS-CoV-2-infectie hadden (d.w.z. [serum-]negatief voor N-bindende antistof bij het bezoek van dosis 1 en 1 maand na dosis 2, SARS-CoV-2 niet gedetecteerd met behulp van NAAT [neusswab] bij de bezoeken van dosis 1 en dosis 2, bij ieder ongepland bezoek tot 1 maand na de bloedafname na dosis 2 een negatieve NAAT (neusswab) en geen medische voorgeschiedenis van COVID-19 hadden, werden in de analyse opgenomen.

Opmerking: Serologische respons wordt gedefinieerd als het bereiken van een ≥ 4-voudige stijging ten opzichte van de uitgangssituatie (vóór dosis 1). Als de meting in de uitgangssituatie lager is dan de LLOQ, wordt een testresultaat van ≥ 4 × LLOQ na vaccinatie beschouwd als een serologische respons.

a. N = aantal deelnemers met geldige en vastgestelde testresultaten vóór vaccinatie en 1 maand na dosis 2. Deze waarden zijn ook de noemers die worden gebruikt bij de procentuele berekeningen voor percentages van serologische respons.
b. In het protocol gespecificeerd tijdstip voor bloedafname.
c. GMT's en 2-zijdige 95%-BI's zijn berekend door middel van de machtsverheffing van de gemiddelde logaritme van de titers en de overeenkomstige BI's (gebaseerd op de t-distributie van Student). Testresultaten lager dan de LLOQ werden vastgelegd op 0,5 × LLOQ.
d. GMR's en 2-zijdige 95%-BI's zijn berekend door de machtsverheffing van het gemiddelde verschil in de logaritmen van de titers (5 tot en met 11 jaar min 16 tot 25 jaar) en de overeenkomstige BI's (gebaseerd op de t-distributie van Student).
e. Immuunoverbrugging, gebaseerd op de GMT, wordt verklaard als de ondergrens van het 2-zijdige 95%-BI voor de GMR groter is dan 0,67 en de puntschatting van de GMR ≥ 0,8 is.

f. NT50 voor SARS-CoV-2 werd bepaald met behulp van de *mNeonGreen Virus Microneutralization Assay* voor SARS-CoV-2. De test maakt gebruik van een fluorescent reportervirus afkomstig van de USA_WA1/2020-stam en virusneutralisatie wordt afgelezen op monolagen van Vero-cellen. Het monster met NT50 wordt gedefinieerd als de omgekeerde serumverdunning waarbij 50% van het virus wordt geneutraliseerd.
g. n = aantal deelnemers met serologische respons, gebaseerd op NT50 1 maand na dosis 2.
h. Exact 2-zijdig BI, gebaseerd op de Clopper-Pearson-methode.
i. Verschil in aantallen, uitgedrukt in procenten (5 tot en met 11 jaar min 16 tot 25 jaar).
j. 2-zijdig BI, gebaseerd op de Miettinen-Nurminen-methode voor het verschil in aantallen, uitgedrukt in procenten.
k. Immuunoverbrugging, gebaseerd op percentage serologische respons, wordt verklaard als de ondergrens van het 2-zijdige 95%-BI voor het verschil in serologische respons groter is dan -10,0%.

Immunogeniciteit bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar (d.w.z. van 5 tot jonger dan 12 jaar) – na een boosterdosis
Een boosterdosis van Comirnaty werd gegeven aan 401 willekeurig geselecteerde deelnemers van onderzoek 3. De effectiviteit van een boosterdosis voor de leeftijd van 5 tot en met 11 jaar is afgeleid van de immunogeniciteit. De immunogeniciteit daarvan werd beoordeeld met NT50 tegen de referentiestam SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020). Analyses van NT50 1 maand na de boosterdosis, vergeleken met voorafgaand aan de boosterdosis, toonden een aanzienlijke stijging van GMT's aan bij personen van 5 tot en met 11 jaar die geen serologisch of virologisch bewijs van eerdere SARS-CoV-2-infectie hadden tot en met 1 maand na dosis 2 en de boosterdosis. Deze analyse wordt samengevat in tabel 10.

Tabel 10. Samenvatting van geometrisch gemiddelde titers – NT50 – deelnemers zonder bewijs van infectie – fase 2/3 – immunogeniciteitsgroep – 5 tot en met 11 jaar oud – evalueerbare immunogeniciteitspopulatie

	Tijdpunt voor bloedafname[a]		
Test	**1 maand na boosterdosis (n[b]=67)** **GMT[c] (95%-BI[c])**	**1 maand na dosis 2 (n[b]=96)** **GMT[c] (95%-BI[c])**	**1 maand na boosterdosis/ 1 maand na dosis 2** **GMR[d] (95%-BI[d])**
Neutralisatietest voor SARS-CoV-2 – NT50 (titer)	2.720,9 (2.280,1; 3.247,0)	1.253,9 (1.116,0; 1.408,9)	2,17 (1,76; 2,68)

Afkortingen: BI = betrouwbaarheidsinterval; GMR = geometrisch gemiddelde ratio; GMT = geometrisch gemiddelde titer; LLOQ = *lower limit of quantitation* (onderste grens van kwantificatie); NT50 = 50% neutraliserende titer; SARS-CoV-2 = *severe acute respiratory syndrome*-coronavirus 2.
a. In het protocol gespecificeerd tijdpunt voor bloedafname.
b. n = aantal deelnemers met geldige en vastgestelde testresultaten voor de gespecificeerde test bij de vermelde dosis/het vermelde tijdpunt voor bloedafname.
c. GMT's en 2-zijdige 95%-BI's zijn berekend door middel van de machtsverheffing van de gemiddelde logaritme van de titers en de overeenkomstige BI's (gebaseerd op de t-distributie van Student). Testresultaten lager dan de LLOQ werden vastgelegd op 0,5 × LLOQ.
d. GMR's en 2-zijdige 95%-BI's zijn berekend door de machtsverheffing van het gemiddelde verschil in de logaritmen van de titers (1 maand na de boosterdosis min 1 maand na dosis 2) en het overeenstemmende BI (gebaseerd op de t-distributie van Student).

Pediatrische patiënten

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Niet van toepassing.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

Algemene toxiciteit

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

Genotoxiciteit/carcinogeniciteit

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

Reproductietoxiciteit

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

((4-hydroxybutyl)azaandiyl)bis(hexaan-6,1-diyl)bis(2-hexyldecanoaat) (ALC-0315)
2-[(polyethyleenglycol)-2000]-N,N-ditetradecylacetamide (ALC-0159)
1,2-distearoyl-sn-glycero-3-fosfocholine (DSPC)
Cholesterol
Trometamol
Trometamolhydrochloride
Sucrose
Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacons

Het vaccin wordt bevroren bij -90 °C tot -60 °C ontvangen.
Bevroren vaccin kan na ontvangst bij -90 °C tot -60 °C of bij 2 °C tot 8 °C worden bewaard.

2 jaar indien bewaard bij -90 °C tot -60 °C.
Binnen de houdbaarheid van 2 jaar kunnen de ontdooide (eerder bevroren) injectieflacons gedurende maximaal 10 weken worden bewaard tussen 2 °C en 8 °C.

Ontdooiingsprocedure
Wanneer het vaccin bevroren bij -90 °C tot -60 °C wordt bewaard, kunnen verpakkingen met 10 injectieflacons gedurende 4 uur worden ontdooid bij 2 °C tot 8 °C of kunnen afzonderlijke injectieflacons gedurende 30 minuten worden ontdooid bij kamertemperatuur (maximaal 30 °C).

Ontdooide (eerder bevroren) injectieflacons
Bewaring en transport gedurende 10 weken bij 2 °C tot 8 °C binnen de houdbaarheid van 2 jaar.

- Wanneer het vaccin naar een bewaring bij 2 °C tot 8 °C wordt verplaatst, moet op de omdoos de bijgewerkte houdbaarheidsdatum worden genoteerd en moet het vaccin vóór de bijgewerkte houdbaarheidsdatum worden gebruikt of dan worden weggegooid. De oorspronkelijke houdbaarheidsdatum moet worden doorgestreept.
- Als het vaccin bij 2 °C tot 8 °C wordt ontvangen, moet het bij 2 °C tot 8 °C worden bewaard. De houdbaarheidsdatum op de omdoos moet zijn bijgewerkt, zodat deze de gekoelde houdbaarheidsdatum weergeeft, en de oorspronkelijke houdbaarheidsdatum moet zijn doorgestreept.

Vóór gebruik kunnen de ongeopende injectieflacons maximaal 12 uur bij temperaturen tussen 8 °C en 30 °C worden bewaard.
Ontdooide injectieflacons kunnen bij kamerlichtcondities worden gehanteerd.

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

Afhandeling van temperatuurafwijkingen tijdens gekoelde bewaring

- Stabiliteitsgegevens duiden erop dat de ongeopende injectieflacon geschikt blijft voor gebruik gedurende maximaal 10 weken indien bewaard bij temperaturen van -2 °C tot +2 °C, en binnen de bewaarperiode van 10 weken tussen 2 °C en 8 °C.
- Stabiliteitsgegevens duiden erop dat de injectieflacon maximaal 24 uur kan worden bewaard bij temperaturen van 8 °C tot 30 °C, inclusief de maximaal 12 uur na de eerste keer te zijn aangeprikt.

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

Verdund geneesmiddel

Na verdunning met natriumchlorideoplossing (9 mg/ml; 0,9%) voor injectie zijn chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik aangetoond gedurende 12 uur bij 2 °C tot 30 °C, inclusief een transporttijd van maximaal 6 uur. Vanuit microbiologisch standpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt, tenzij de methode voor verdunning het risico op microbiële verontreiniging uitsluit. Als het niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn bij gebruik de bewaartijden en -condities de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de vriezer bij -90 °C tot -60 °C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

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

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

1,3 ml concentraat voor dispersie in een heldere injectieflacon voor meervoudige dosering (type I-glas) van 2 ml met een stop (synthetisch broombutylrubber) en een oranje plastic flip-offdop met aluminium verzegeling. Elke injectieflacon bevat 10 doses; zie rubriek 6.6.

Verpakkingsgrootten: 10 injectieflacons of 195 injectieflacons

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Instructies voor hanteren vóór gebruik

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 moet door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg worden bereid met een aseptische techniek om de steriliteit van de bereide dispersie te verzekeren.

- **Controleer** of de injectieflacon een **oranje plastic dop** heeft en of de **productnaam Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 microgram)/dosis concentraat voor dispersie voor injectie** is (kinderen van 5 tot en met 11 jaar).
- Als de injectieflacon een andere productnaam vermeldt op het etiket, raadpleeg dan de Samenvatting van de productkenmerken voor die formulering.
- Als de injectieflacon bevroren wordt bewaard, moet de inhoud vóór gebruik worden ontdooid. Breng bevroren injectieflacons over naar een omgeving van 2 °C tot 8 °C om te ontdooien; het kan 4 uur duren om een verpakking met 10 injectieflacons te ontdooien. Zorg ervoor dat de injectieflacons vóór gebruik volledig zijn ontdooid.
- Wanneer de injectieflacons naar bewaring bij 2 °C tot 8 °C worden verplaatst, moet de houdbaarheidsdatum op de doos worden bijgewerkt.
- Ongeopende injectieflacons kunnen **maximaal 10 weken bij 2 °C tot 8 °C worden bewaard**; de gedrukte uiterste houdbaarheidsdatum (EXP) mag niet worden overschreden.
- Als alternatief kunnen afzonderlijke, bevroren injectieflacons gedurende 30 minuten bij temperaturen tot 30 °C worden ontdooid.
- Vóór gebruik kan de ongeopende injectieflacon maximaal 12 uur bij een temperatuur tot 30 °C worden bewaard. Ontdooide injectieflacons kunnen bij kamerlichtcondities worden gehanteerd.

Verdunnen

- Laat de ontdooide injectieflacon op kamertemperatuur komen en keer de injectieflacon voorafgaand aan verdunning voorzichtig 10 maal om. Niet schudden.
- Vóór verdunning kan de ontdooide dispersie witte tot gebroken witte, ondoorzichtige, amorfe deeltjes bevatten.
- Verdun het ontdooide vaccin in zijn oorspronkelijke injectieflacon met **1,3 ml natriumchlorideoplossing (9 mg/ml; 0,9%) voor injectie** met behulp van een naald van 21 gauge of dunner en aseptische technieken.
- Maak, alvorens de naald te verwijderen uit de stop van de injectieflacon, de druk in de injectieflacon gelijk door 1,3 ml lucht op te trekken in de lege spuit voor verdunningsmiddel.
- Keer de verdunde dispersie voorzichtig 10 maal om. Niet schudden.
- Het verdunde vaccin moet een witte tot gebroken witte dispersie zijn waarin geen deeltjes zichtbaar zijn. Gebruik het verdunde vaccin niet als er vreemde deeltjes aanwezig zijn of als er sprake is van verkleuring.
- Noteer na verdunning op de injectieflacons de **betreffende datum en het betreffende tijdstip voor weggooien**.

- Bewaar ze **na verdunning** bij 2 °C tot 30 °C en gebruik ze binnen **12 uur**.
- Vries de verdunde dispersie niet in en schud er niet mee. Laat de verdunde dispersie, indien gekoeld, vóór gebruik op kamertemperatuur komen.

Bereiden van doses van 0,2 ml

- Na verdunning bevat de injectieflacon 2,6 ml, waaruit 10 doses van 0,2 ml kunnen worden opgetrokken.
- Reinig op aseptische wijze de stop van de injectieflacon met een antiseptisch doekje voor eenmalig gebruik.
- Trek 0,2 ml Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 op voor kinderen van 5 tot en met 11 jaar. Gebruik **spuiten en/of naalden met een kleine dode ruimte** om 10 doses uit een enkele injectieflacon te kunnen optrekken. De dode ruimte van de combinatie van spuit en naald mag maximaal 35 microliter zijn. Als standaardspuiten en -naalden worden gebruikt, is er mogelijk niet voldoende volume om tien doses uit een enkele injectieflacon op te trekken.
- Elke dosis moet 0,2 ml vaccin bevatten.
- Gooi de injectieflacon en het overblijvende volume weg als de hoeveelheid vaccin die in de injectieflacon overblijft, geen volledige dosis van 0,2 ml kan opleveren.
- Gooi ongebruikt vaccin binnen 12 uur na verdunning weg.

Verwijderen

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

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

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

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

EU/1/20/1528/011
EU/1/20/1528/012

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21 december 2020
Datum van laatste verlenging: 10 oktober 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

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

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

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 microgram)/dosis dispersie voor injectie
COVID-19-mRNA-vaccin

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Dit is een injectieflacon met een blauwe dop voor eenmalige of meervoudige dosering. Niet verdunnen vóór gebruik.

Eén injectieflacon voor eenmalige dosering bevat 1 dosis van 0,3 ml; zie rubriek 4.2 en 6.6.

Eén injectieflacon voor meervoudige dosering (2,25 ml) bevat 6 doses van 0,3 ml; zie rubriek 4.2 en 6.6.

Eén dosis (0,3 ml) bevat 5 microgram tozinameran en 5 microgram famtozinameran, een COVID-19-mRNA-vaccin (nucleoside-gemodificeerd, ingebed in lipidenanodeeltjes).

Tozinameran is een enkelstrengs, 5'-*capped* boodschapper-RNA (mRNA), geproduceerd met behulp van een celvrije in-vitrotranscriptie van de overeenkomende DNA-sjablonen, die voor het virale spike-eiwit (S-eiwit) van SARS-CoV-2 (Original) coderen. Famtozinameran is een enkelstrengs, 5'-*capped* boodschapper-RNA (mRNA), geproduceerd met behulp van een celvrije in-vitrotranscriptie van de overeenkomende DNA-sjablonen, die voor het virale spike-eiwit (S-eiwit) van SARS-CoV-2 (Omicron BA.4-5) coderen.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Dispersie voor injectie.
Het vaccin is een heldere tot enigszins melkachtige, bevroren dispersie (pH: 6,9 - 7,9).

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 microgram)/dosis dispersie voor injectie is geïndiceerd voor actieve immunisatie bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar, ter preventie van COVID-19 die wordt veroorzaakt door SARS-CoV-2.

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Kinderen van 5 tot en met 11 jaar (d.w.z. van 5 tot jonger dan 12 jaar)
Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 wordt intramusculair toegediend als een enkele dosis van 0,3 ml voor kinderen van 5 tot en met 11 jaar, ongeacht de voorafgaande COVID-19-vaccinatiestatus (zie rubriek 4.4 en 5.1).

Voor personen die eerder zijn gevaccineerd met een COVID-19-vaccin moet Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 ten minste 3 maanden na de meest recente dosis van een COVID-19-vaccin worden toegediend.

Ernstig immuungecompromitteerde personen van 5 jaar en ouder
Bij personen die ernstig immuungecompromitteerd zijn, kunnen aanvullende doses worden toegediend in overeenstemming met de nationale aanbevelingen (zie rubriek 4.4).

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 microgram)/dosis mag uitsluitend worden gebruikt voor kinderen van 5 tot en met 11 jaar oud.

Pediatrische patiënten
Er zijn pediatrische formuleringen beschikbaar voor zuigelingen en kinderen van 6 maanden tot en met 4 jaar. Raadpleeg voor details de Samenvatting van de productkenmerken voor andere formuleringen.

De veiligheid en werkzaamheid van het vaccin bij zuigelingen jonger dan 6 maanden zijn nog niet vastgesteld.

Wijze van toediening

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 microgram)/dosis dispersie voor injectie moet intramusculair worden toegediend (zie rubriek 6.6). Niet verdunnen vóór gebruik.

De plaats is bij voorkeur de deltaspier van de bovenarm.

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

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

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

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

Injectieflacons voor eenmalige dosering
De injectieflacons van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 voor eenmalige dosering bevatten 1 vaccindosis van 0,3 ml.

- Een enkele dosis van 0,3 ml Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 moet worden opgetrokken.
- De injectieflacon en het overblijvende volume moeten worden weggegooid.
- Overblijvend vaccin van meerdere injectieflacons mag niet worden samengevoegd.

Injectieflacons voor meervoudige dosering
De injectieflacons van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 voor meervoudige dosering bevatten 6 vaccindoses van 0,3 ml. Om 6 doses uit een enkele injectieflacon te kunnen optrekken, moeten spuiten en/of naalden met een kleine dode ruimte worden gebruikt. De dode ruimte van de combinatie van spuit en naald mag maximaal 35 microliter zijn. Als standaardspuiten en -naalden worden gebruikt, is er mogelijk niet voldoende volume om een zesde dosis uit een enkele injectieflacon op te trekken. Ongeacht het type spuit en naald:

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

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

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

Algemene aanbevelingen

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

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

Myocarditis en pericarditis
Er is een verhoogd risico op myocarditis en pericarditis na vaccinatie met Comirnaty. Deze aandoeningen kunnen binnen enkele dagen na vaccinatie optreden en deden zich voornamelijk voor binnen 14 dagen. Ze werden vaker waargenomen na de tweede vaccinatie, en vaker bij jongens en jonge mannen (zie rubriek 4.8). De beschikbare gegevens wijzen erop dat de meeste gevallen herstellen. In sommige gevallen was ondersteuning op de intensive care nodig en er zijn fatale gevallen waargenomen.

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg moeten alert zijn op de tekenen en symptomen van myocarditis en pericarditis. Gevaccineerde personen (waaronder ouders of zorgverleners) moeten worden geïnstrueerd om onmiddellijk medische hulp in te roepen indien zij symptomen ontwikkelen die wijzen op myocarditis of pericarditis zoals (acute en aanhoudende) pijn op de borst, kortademigheid of hartkloppingen na vaccinatie.

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg moeten de richtlijnen en/of specialisten raadplegen om deze aandoening te diagnosticeren en te behandelen.

Angstgerelateerde reacties
Angstgerelateerde reacties, waaronder vasovagale reacties (syncope), hyperventilatie of stressgerelateerde reacties (bijvoorbeeld duizeligheid, hartkloppingen, versnelde hartslag, veranderingen in bloeddruk, paresthesie, hypo-esthesie en zweten), kunnen zich in verband met het vaccinatieproces zelf voordoen. Stressgerelateerde reacties zijn tijdelijk van aard en verdwijnen vanzelf. Personen moeten worden geadviseerd dat ze de vaccinatieverlener van de symptomen op de

hoogte moeten stellen voor evaluatie. Het is belangrijk dat voorzorgen worden genomen om letsel als gevolg van flauwvallen te voorkomen.

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

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

Immuungecompromitteerde personen
De werkzaamheid en veiligheid van het vaccin zijn niet beoordeeld bij immuungecompromitteerde personen, waaronder personen die met immunosuppressiva worden behandeld. De werkzaamheid van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 kan minder zijn bij immuungecompromitteerde personen.

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

Beperkingen van de effectiviteit van het vaccin
Zoals met alle vaccins is het mogelijk dat een vaccinatie met Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 niet bij alle gevaccineerden bescherming biedt. Personen zijn mogelijk pas 7 dagen na hun vaccinatie volledig beschermd.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

Er is geen onderzoek naar gelijktijdige toediening van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 met andere vaccins uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn nog geen gegevens beschikbaar over het gebruik van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tijdens de zwangerschap.

Uit een grote hoeveelheid observationele gegevens over zwangere vrouwen die tijdens het tweede en derde trimester gevaccineerd zijn met het aanvankelijk goedgekeurde Comirnaty-vaccin blijkt echter geen toegenomen aantal negatieve zwangerschapsuitkomsten. Hoewel op dit moment gegevens over zwangerschapsuitkomsten na vaccinatie in het eerste trimester beperkt zijn, is er geen verhoogd risico op een miskraam waargenomen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten voor de zwangerschap, de ontwikkeling van het embryo/de foetus, de bevalling of postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3). Op basis van gegevens die beschikbaar zijn over andere vaccinvarianten kan Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tijdens de zwangerschap worden gebruikt.

Borstvoeding

Er zijn nog geen gegevens beschikbaar over het gebruik van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tijdens borstvoeding.

Er worden echter geen effecten op met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen verwacht aangezien de systemische blootstelling van de borstvoeding gevende vrouw aan het vaccin verwaarloosbaar is. Observationele gegevens over vrouwen die borstvoeding gaven na vaccinatie met het aanvankelijk goedgekeurde Comirnaty-vaccin wezen niet op een risico op negatieve effecten bij met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 kan tijdens borstvoeding worden gebruikt.

Vruchtbaarheid

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

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

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Bepaalde bijwerkingen die in rubriek 4.8 worden vermeld, kunnen echter tijdelijk een invloed hebben op de rijvaardigheid of op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De veiligheid van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 is afgeleid van veiligheidsgegevens van voor Comirnaty en Omicron aangepaste vaccins.

Comirnaty
Kinderen van 5 tot en met 11 jaar (d.w.z. van 5 tot jonger dan 12 jaar) – na 2 doses
In onderzoek 3 kregen in totaal 3.109 kinderen van 5 tot en met 11 jaar ten minste 1 dosis van het aanvankelijk goedgekeurde Comirnaty-vaccin 10 microgram en kregen in totaal 1.538 kinderen van 5 tot en met 11 jaar een placebo. Op het moment van de analyse van fase 2/3-onderzoek 3, met gegevens tot en met de afsluitende datum van 20 mei 2022, werden 2.206 (1.481 Comirnaty 10 microgram en 725 placebo) kinderen gedurende ≥ 4 maanden na de tweede dosis in de placebogecontroleerde, geblindeerde follow-upperiode gevolgd. De veiligheidsevaluatie voor onderzoek 3 loopt nog.

Het algemene veiligheidsprofiel van Comirnaty bij deelnemers van 5 tot 11 jaar was vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel dat is waargenomen bij deelnemers van 16 jaar en ouder. De meest frequent voorkomende bijwerkingen bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar die 2 doses hadden gekregen, waren injectieplaatspijn (> 80%), vermoeidheid (> 50%), hoofdpijn (> 30%), injectieplaatsroodheid en zwelling van injectieplaats (≥ 20%), myalgie, koude rillingen en diarree (> 10%).

Kinderen van 5 tot en met 11 jaar (d.w.z. van 5 tot jonger dan 12 jaar) – na een boosterdosis
In een subgroep van onderzoek 3 kregen in totaal 2.408 kinderen van 5 tot en met 11 jaar ten minste 5 maanden (bereik van 5,3 tot 19,4 maanden) na voltooiing van de primaire reeks een boosterdosis van Comirnaty 10 mcg. De analyse van de subgroep van fase 2/3-onderzoek 3 is gebaseerd op de gegevens tot en met de afsluitende datum van 28 februari 2023 (mediane follow-upperiode van 6,4 maanden).

Het algemene veiligheidsprofiel voor de boosterdosis was vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel waargenomen na de primaire kuur. De meest frequent voorkomende bijwerkingen na de boosterdosis bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar waren injectieplaatspijn (> 60%), vermoeidheid (> 30%), hoofdpijn (> 20%), myalgie, koude rillingen, injectieplaatsroodheid en zwelling van injectieplaats (> 10%).

Adolescenten van 12 tot 15 jaar – na 2 doses
In een analyse van langetermijn-veiligheidsfollow-up in onderzoek 2 waren 2.260 adolescenten (1.131 Comirnaty en 1.129 placebo) 12 tot 15 jaar oud. Van hen werden 1.559 adolescenten (786 Comirnaty en 773 placebo) gevolgd gedurende ≥ 4 maanden na de tweede dosis.

Het algemene veiligheidsprofiel van Comirnaty bij adolescenten van 12 tot 15 jaar was vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel dat is waargenomen bij deelnemers van 16 jaar en ouder. De meest frequent voorkomende bijwerkingen bij adolescenten van 12 tot 15 jaar die 2 doses hadden gekregen, waren injectieplaatspijn (> 90%), vermoeidheid en hoofdpijn (> 70%), myalgie en koude rillingen (> 40%), artralgie en pyrexie (> 20%).

Deelnemers van 16 jaar en ouder – na 2 doses
In onderzoek 2 kregen in totaal 22.026 deelnemers van 16 jaar of ouder ten minste 1 dosis Comirnaty 30 mcg en kregen in totaal 22.021 deelnemers van 16 jaar of ouder een placebo (waaronder respectievelijk 138 en 145 adolescenten van 16 en 17 jaar oud in de vaccingroep en de placebogroep). In totaal kregen 20.519 deelnemers van 16 jaar of ouder 2 doses Comirnaty.

Op het moment van de analyse van onderzoek 2, met de afsluitende datum van 13 maart 2021 voor de gegevens van de placebogecontroleerde, geblindeerde follow-upperiode tot en met de datum van opheffen van de blindering voor de deelnemers, werden in totaal 25.651 (58,2%) deelnemers (13.031 Comirnaty en 12.620 placebo) van 16 jaar en ouder gedurende ≥ 4 maanden na de tweede dosis gevolgd. Deze analyse omvatte in totaal 15.111 (7.704 Comirnaty en 7.407 placebo) deelnemers van 16 tot en met 55 jaar oud en in totaal 10.540 (5.327 Comirnaty en 5.213 placebo) deelnemers van 56 jaar en ouder.

De meest frequent voorkomende bijwerkingen bij deelnemers van 16 jaar en ouder die 2 doses hadden gekregen, waren: injectieplaatspijn (> 80%), vermoeidheid (> 60%), hoofdpijn (> 50%), myalgie (> 40%), koude rillingen (> 30%), artralgie (> 20%), pyrexie en zwelling van injectieplaats (> 10%); ze waren doorgaans licht of matig intens en verdwenen binnen een paar dagen na vaccinatie. Een iets lagere frequentie van reactogeniciteitsvoorvallen ging gepaard met een hogere leeftijd.

Het veiligheidsprofiel bij 545 deelnemers van 16 jaar en ouder die Comirnaty kregen en seropositief waren voor SARS-CoV-2 in de uitgangssituatie was vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel dat is waargenomen bij de algemene populatie.

Deelnemers van 12 jaar en ouder – na een boosterdosis
Een subgroep van deelnemers van fase 2/3-onderzoek 2 met daarin 306 volwassenen van 18 tot 55 jaar oud, die de oorspronkelijke kuur van 2 doses Comirnaty hadden voltooid, kregen ongeveer 6 maanden (bereik van 4,8 tot 8,0 maanden) na toediening van dosis 2 een boosterdosis van Comirnaty. Voor deelnemers die een boosterdosis kregen, bedroeg de mediane follow-upperiode in het algemeen 8,3 maanden (bereik: 1,1 tot 8,5 maanden) en voor 301 deelnemers bedroeg de follow-upperiode ≥ 6 maanden na de boosterdosis tot de afsluitende datum (22 november 2021).

Het algemene veiligheidsprofiel voor de boosterdosis was vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel waargenomen na 2 doses. De meest frequent voorkomende bijwerkingen bij deelnemers van 18 tot 55 jaar oud waren injectieplaatspijn (> 80%), vermoeidheid (> 60%), hoofdpijn (> 40%), myalgie (> 30%), koude rillingen en artralgie (> 20%).

In onderzoek 4, een placebogecontroleerd boosteronderzoek, kregen deelnemers van 16 jaar en ouder die uit onderzoek 2 werden gerekruteerd ten minste 6 maanden na de tweede dosis Comirnaty een boosterdosis van Comirnaty (5.081 deelnemers) of placebo (5.044 deelnemers). Voor deelnemers die een boosterdosis kregen, bedroeg de mediane follow-upperiode in het algemeen 2,8 maanden (bereik: 0,3 tot 7,5 maanden) na de boosterdosis in de geblindeerde, placebogecontroleerde follow-upperiode tot de afsluitende datum (8 februari 2022). Van deze deelnemers werden 1.281 deelnemers (895 Comirnaty en 386 placebo) gevolgd gedurende ≥ 4 maanden na de boosterdosis van Comirnaty. Er werden geen nieuwe bijwerkingen van Comirnaty vastgesteld.

Een subgroep van deelnemers van fase 2/3-onderzoek 2 met daarin 825 adolescenten van 12 tot 15 jaar oud, die de oorspronkelijke kuur van 2 doses Comirnaty hadden voltooid, kregen ongeveer 11,2 maanden (bereik van 6,3 tot 20,1 maanden) na toediening van dosis 2 een boosterdosis van Comirnaty. Voor deelnemers die een boosterdosis kregen, bedroeg de mediane follow-upperiode in het algemeen 9,5 maanden (bereik: 1,5 tot 10,7 maanden) op basis van de gegevens tot en met de afsluitende datum (3 november 2022). Er werden geen nieuwe bijwerkingen van Comirnaty vastgesteld.

Boosterdosis na primaire vaccinatie met een ander goedgekeurd COVID-19-vaccin
In 5 onafhankelijke onderzoeken naar het gebruik van een boosterdosis van Comirnaty bij personen die de primaire vaccinatie hadden voltooid met een ander goedgekeurd COVID-19-vaccin (heterologe boosterdosis), werden geen nieuwe veiligheidsproblemen vastgesteld.

Voor Omicron aangepast Comirnaty
Kinderen van 5 tot en met 11 jaar (d.w.z. van 5 tot jonger dan 12 jaar) – na de boosterdosis (vierde dosis)
In een subgroep van onderzoek 6 (fase 3) kregen 113 deelnemers van 5 tot en met 11 jaar die 3 doses van Comirnaty hadden voltooid, een boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 microgram) 2,6 tot 8,5 maanden na toediening van dosis 3. Deelnemers die een boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 kregen, werden gedurende een mediane periode van ten minste 1,6 maanden gevolgd.

Het algemene veiligheidsprofiel voor de boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 was vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel waargenomen na 3 doses. De meest frequent voorkomende bijwerkingen bij deelnemers van 5 tot en met 11 jaar waren injectieplaatspijn (> 60%), vermoeidheid (> 40%), hoofdpijn (> 20%) en spierpijn (> 10%).

Deelnemers van 12 jaar en ouder – na een boosterdosis van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (vierde dosis)
In een subgroep van onderzoek 5 (fase 2/3) kregen 107 deelnemers van 12 tot en met 17 jaar, 313 deelnemers van 18 tot en met 55 jaar en 306 deelnemers van 56 jaar en ouder die 3 doses van Comirnaty hadden voltooid, een boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 microgram) 5,4 tot 16,9 maanden na toediening van dosis 3. Deelnemers die een boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 kregen, werden gedurende een mediane periode van ten minste 1,5 maanden gevolgd.

Het algemene veiligheidsprofiel voor de boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 was vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel waargenomen na 3 doses. De meest frequent voorkomende bijwerkingen bij deelnemers van 12 jaar en ouder waren injectieplaatspijn (> 60%), vermoeidheid (> 50%), hoofdpijn (> 40%), spierpijn (> 20%), koude rillingen (> 10%) en gewrichtspijn (> 10%).

Lijst in tabelvorm van bijwerkingen afkomstig van klinische onderzoeken met Comirnaty en Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 en van ervaring met Comirnaty na verlening van de handelsvergunning bij personen van 5 jaar en ouder

Bijwerkingen die zijn waargenomen tijdens klinische onderzoeken worden hieronder vermeld overeenkomstig de volgende frequentiecategorieën: zeer vaak (≥1/10), vaak (≥1/100, <1/10), soms (≥1/1.000, <1/100), zelden (≥1/10.000, <1/1.000), zeer zelden (<1/10.000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1. Bijwerkingen van Comirnaty en Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 in klinische onderzoeken en bij ervaring met Comirnaty na verlening van de handelsvergunning bij personen van 5 jaar en ouder

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Vaak	Lymfadenopathie[a]
Immuunsysteemaandoeningen	Soms	Overgevoeligheidsreacties (bijv. rash, pruritus, urticaria[b], angio-oedeem[b])
	Niet bekend	Anafylaxie
Voedings- en stofwisselings-stoornissen	Soms	Verminderde eetlust
Psychische stoornissen	Soms	Insomnia
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Hoofdpijn
	Soms	Duizeligheid[d]; lethargie
	Zelden	Acute perifere gelaatsparalyse[c]
	Niet bekend	Paresthesie[d]; hypo-esthesie[d]
Hartaandoeningen	Zeer zelden	Myocarditis[d]; pericarditis[d]
Maagdarmstelselaandoeningen	Zeer vaak	Diarree[d]
	Vaak	Nausea; braken[d]
Huid- en onderhuidaandoeningen	Soms	Hyperhidrose; nachtzweten
	Niet bekend	Erythema multiforme[d]
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Zeer vaak	Artralgie; myalgie
	Soms	Pijn in extremiteit[e]
Voortplantings-stelsel- en borstaandoeningen	Niet bekend	Hevige menstruele bloedingen[i]
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Injectieplaatspijn; vermoeidheid; koude rillingen; pyrexie[f]; zwelling van injectieplaats
	Vaak	Injectieplaatsroodheid[h]
	Soms	Asthenie; malaise; injectieplaats-pruritus
	Niet bekend	Uitgebreide zwelling van de gevaccineerde ledemaat[d]; zwelling van het gezicht[g]

a. Bij deelnemers van 5 jaar en ouder werd een hogere frequentie van lymfadenopathie gemeld na een boosterdosis (≤ 2,8%) dan na een primaire dosis (≤ 0,9%) van het vaccin.
b. De frequentiecategorie voor urticaria en angio-oedeem is ‘zelden’.
c. Gedurende de follow-upperiode voor de veiligheid van het klinische onderzoek tot 14 november 2020 is acute perifere gelaatsparalyse (of verlamming) gemeld door vier deelnemers in de groep met het COVID-19-mRNA-vaccin. De gelaatsparalyse startte op dag 37 na dosis 1 (die deelnemer kreeg dosis 2 niet) en op dag 3, 9 en 48 na dosis 2. Er zijn geen gevallen van acute perifere gelaatsparalyse (of verlamming) gemeld in de placebogroep.
d. Bijwerkingen vastgesteld na verlening van de handelsvergunning.
e. Verwijst naar de gevaccineerde arm.
f. Een hogere frequentie van pyrexie is waargenomen na de tweede dosis in vergelijking met de eerste dosis.
g. In de postmarketingfase is melding gemaakt van zwelling van het gezicht bij personen die het vaccin toegediend kregen die eerder huidvullers (‘fillers’) hebben gebruikt.
h. Injectieplaatsroodheid kwam met een hogere frequentie (zeer vaak) voor bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar.
i. De meeste gevallen bleken niet ernstig en tijdelijk van aard te zijn.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Myocarditis en pericarditis
Het verhoogde risico op myocarditis na vaccinatie met Comirnaty is het grootst bij jongens en jonge mannen (zie rubriek 4.4).

In twee grote Europese farmaco-epidemiologische studies werd het extra risico bij jongens en jonge mannen na de tweede dosis Comirnaty geraamd. Uit één studie bleek dat er bij mannen van 12-29 jaar

in een periode van 7 dagen na de tweede dosis ongeveer 0,265 (95%-BI 0,255 - 0,275) meer gevallen van myocarditis per 10.000 personen optraden dan bij niet-blootgestelde personen. In een andere studie traden er bij mannen van 16-24 jaar in een periode van 28 dagen na de tweede dosis 0,56 (95%-BI 0,37 - 0,74) meer gevallen van myocarditis per 10.000 personen op dan bij niet-blootgestelde personen.

Beperkte gegevens duiden erop dat het risico op myocarditis en pericarditis na vaccinatie met Comirnaty bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar lager is dan bij de leeftijd van 12 tot en met 17 jaar.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

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

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: vaccins, virale vaccins, ATC-code: J07BN01

Werkingsmechanisme

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

Werkzaamheid

Voor Omicron aangepast Comirnaty
Immunogeniciteit bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar (d.w.z. van 5 tot jonger dan 12 jaar) – na de boosterdosis (vierde dosis)
In een analyse van een subgroep van onderzoek 6 kregen 103 deelnemers van 5 tot en met 11 jaar die eerder een primaire reeks van 2 doses en een boosterdosis van Comirnaty hadden gekregen, een boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. De resultaten omvatten immunogeniciteitsgegevens van een vergelijkende subgroep met deelnemers van 5 tot en met 11 jaar in onderzoek 3 die 3 doses van Comirnaty kregen. Bij deelnemers van 5 tot en met 11 jaar die een vierde dosis van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 kregen en deelnemers van 5 tot en met 11 jaar die een derde dosis van Comirnaty kregen, was respectievelijk 57,3% en 58,4% positief voor SARS-CoV-2 bij de uitgangssituatie.

De immuunrespons 1 maand na een boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 induceerde doorgaans vergelijkbare, met de voor Omicron BA.4/BA.5 specifieke neutraliserende titers, vergeleken met de titers in de vergelijkende groep die 3 doses van Comirnaty kreeg. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 leidde ook tot vergelijkbare, voor de referentiestam specifieke titers, vergeleken met de titers in de vergelijkende groep.

De immunogeniciteitsresultaten van het vaccin na een boosterdosis bij deelnemers van 5 tot en met 11 jaar worden in tabel 2 gegeven.

Tabel 2. Onderzoek 6 – geometrisch gemiddelde ratio en geometrisch gemiddelde titers – deelnemers met of zonder bewijs van SARS-CoV-2-infectie – 5 tot en met 11 jaar oud – evalueerbare immunogeniciteitspopulatie

Neutralisatie-test voor SARS-CoV-2	Tijdpunt voor bloed-afname[a]	Vaccingroep (zoals toegewezen/gerandomiseerd)				
		Onderzoek 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5) 10 microgram Dosis 4 en 1 maand na dosis 4		Onderzoek 3 Comirnaty 10 microgram Dosis 3 en 1 maand na dosis 3		Onderzoek 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5)/Comirnaty 10 microgram
		n[b]	GMT[c] (95%-BI[c])	n[b]	GMT[c] (95%-BI[c])	GMR[d] (95%-BI[d])
Omicron BA.4-5 — NT50 (titer)[e]	Vóór vaccinatie	102	488,3 (361,9; 658,8)	112	248,3 (187,2; 329,5)	-
	1 maand	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)
Referentiestam — NT50 (titer)[e]	Vóór vaccinatie	102	2.904,0 (2.372,6; 3.554,5)	113	1.323,1 (1.055,7; 1.658,2)	-
	1 maand	102	8.245,9 (7.108,9; 9.564,9)	113	7.235,1 (6.331,5; 8.267,8)	-

Afkortingen: BI = betrouwbaarheidsinterval; GMR = geometrisch gemiddelde ratio; GMT = geometrisch gemiddelde titer; LLOQ = *lower limit of quantitation* (onderste grens van kwantificatie); LS = *least squares* (kleinste kwadraten); N-bindend = nucleoproteïnebindend voor SARS-CoV-2; NT50 = 50% neutraliserende titer; SARS-CoV-2 = *severe acute respiratory syndrome*-coronavirus 2.

a. In het protocol gespecificeerd tijdpunt voor bloedafname.
b. n = aantal deelnemers met geldige en vastgestelde testresultaten voor de gespecificeerde test bij het vermelde tijdpunt voor bloedafname.
c. GMT's en 2-zijdige 95%-BI's zijn berekend door middel van de machtsverheffing van de gemiddelde logaritme van de titers en de overeenkomstige BI's (gebaseerd op de t-distributie van Student). Testresultaten lager dan de LLOQ werden vastgelegd op 0,5 × LLOQ.
d. GMR's en 2-zijdige 95%-BI's zijn berekend door middel van machtsverheffing van het verschil van LS-gemiddelden voor de test en de overeenkomstige BI's op basis van de analyse van logaritmisch getransformeerde testresultaten met gebruikmaking van een model van lineaire regressie met logaritmisch getransformeerde neutraliserende titers in de uitgangssituatie, infectiestatus na de uitgangssituatie en vaccingroep als covariabelen.
e. NT50 voor SARS-CoV-2 zijn bepaald met gebruikmaking van een gevalideerd testplatform met 384 wells (oorspronkelijke stam [USA-WA1/2020, geïsoleerd in januari 2020] en Omicron B.1.1.529 subvariant BA.4/BA.5).

Immunogeniciteit bij deelnemers van 12 jaar en ouder – na de boosterdosis (vierde dosis)
In een analyse van een subgroep van onderzoek 5 kregen 105 deelnemers van 12 tot en met 17 jaar, 297 deelnemers van 18 tot en met 55 jaar en 286 deelnemers van 56 jaar en ouder die eerder een primaire reeks van 2 doses en een boosterdosis van Comirnaty hadden gekregen, een boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. Bij deelnemers van 12 tot en met 17 jaar, 18 tot en met 55 jaar en 56 jaar en ouder was respectievelijk 75,2%, 71,7% en 61,5% positief voor SARS-CoV-2 bij de uitgangssituatie.

Analyses van 50% neutraliserende antistoftiters (NT50) tegen Omicron BA.4-5 en tegen een referentiestam bij deelnemers van 56 jaar en ouder die een boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 kregen in onderzoek 5, vergeleken met een subgroep van deelnemers van

onderzoek 4 die een boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty kregen, toonden superioriteit aan van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 ten opzichte van Comirnaty op basis van geometrisch gemiddelde ratio (GMR), niet-inferioriteit op basis van verschil in percentages voor serologische respons met betrekking tot een respons tegen Omicron BA.4-5 en niet-inferioriteit van immuunrespons tegen de referentiestam op basis van GMR (tabel 3).

Analyses van NT50 tegen Omicron BA.4/BA.5 bij deelnemers van 18 tot en met 55 jaar, vergeleken met deelnemers van 56 jaar en ouder, die een boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 kregen in onderzoek 5 toonden niet-inferioriteit aan van respons tegen Omicron BA.4-5 bij deelnemers van 18 tot en met 55 jaar, vergeleken met deelnemers van 56 jaar en ouder, voor zowel GMR als verschil in percentages voor serologische respons (tabel 3).

Het onderzoek beoordeelde ook het niveau van NT50 van de stam tegen Omicron BA.4-5 SARS-CoV-2 en de referentiestam vóór vaccinatie en 1 maand na vaccinatie bij deelnemers die een boosterdosis (vierde dosis) kregen (tabel 4).

Tabel 3. GMT's (NT50) voor SARS-CoV-2 en verschil in percentages van deelnemers met serologische respons 1 maand na de vaccinatiekuur – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 van onderzoek 5 en Comirnaty van subgroep van onderzoek 4 – deelnemers met en zonder bewijs van SARS-CoV-2-infectie – evalueerbare immunogeniciteitspopulatie

GMT's (NT50) voor SARS-CoV-2 1 maand na de vaccinatiekuur								
	Onderzoek 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				**Subgroep van onderzoek 4 Comirnaty**		**Vergelijking leeftijdsgroep**	**Vergelijking vaccingroep**
	18 tot en met 55 jaar		**56 jaar en ouder**		**56 jaar en ouder**		**Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 18 tot en met 55 jaar/≥ 56 jaar**	**≥ 56 jaar Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 /Comirnaty**
Neutralisatietest voor SARS-CoV-2	**n[a]**	**GMT[c] (95%-BI[c])**	**n[a]**	**GMT[b] (95%-BI[b])**	**n[a]**	**GMT[b] (95%-BI[b])**	**GMR[c] (95%-BI[c])**	**GMR[c] (95%-BI[c])**
Omicron BA.4-5 - NT50 (titer)[d]	297	4.455,9 (3.851,7; 5.154,8)	284	4.158,1 (3.554,8; 4.863,8)	282	938,9 (802,3; 1.098,8)	0,98 (0,83; 1,16)[e]	2,91 (2,45; 3,44)[f]
Referentiestam – NT50 (titer)[d]	-	-	286	16.250,1 (14.499,2; 18.212,4)	289	10.415,5 (9.366,7; 11.581,8)	-	1,38 (1,22; 1,56)[g]
Verschil in percentages van deelnemers met serologische respons 1 maand na de vaccinatiekuur								
	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				**Subgroep van onderzoek 4 Comirnaty**		**Vergelijking leeftijdsgroep**	**Vergelijking vaccingroep ≥ 56 jaar**
	18 tot en met 55 jaar		**56 jaar en ouder**		**56 jaar en ouder**		**Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 18 tot en met 55 jaar/≥ 56 jaar**	**Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 /Comirnaty**
Neutralisatietest voor SARS-CoV-2	**N[h]**	**n[i] (%) (95%-BI[k])**	**N[h]**	**n[i] (%) (95%-BI[k])**	**N[h]**	**n[i] (%) (95%-BI[j])**	**Verschil[k] (95%-BI[l])**	**Verschil[k] (95%-BI[l])**

Omicron BA.4-5 - NT50 (titer)[d]	294	180 (61,2) (55,4; 66,8)	282	188 (66,7) (60,8; 72,1)	273	127 (46,5) (40,5; 52,6)	-3,03 (-9,68; 3,63)[m]	26,77 (19,59; 33,95)[n]

Afkortingen: BI = betrouwbaarheidsinterval; GMR = geometrisch gemiddelde ratio; GMT = geometrisch gemiddelde titer; LLOQ = lower limit of quantitation (onderste grens van kwantificatie); LS = least squares (kleinste kwadraten); NT50 = 50% neutraliserende titer; SARS-CoV-2 = severe acute respiratory syndrome-coronavirus 2.

Opmerking: Serologische respons wordt gedefinieerd als het bereiken van een ≥ 4-voudige stijging ten opzichte van de uitgangssituatie. Als de meting in de uitgangssituatie lager is dan de LLOQ, wordt een testresultaat van ≥ 4 × LLOQ na vaccinatie beschouwd als een serologische respons

a. n = aantal deelnemers met geldige en vastgestelde testresultaten voor de gespecificeerde test bij het vermelde tijdpunt voor bloedafname.
b. GMT's en 2-zijdige 95%-BI's zijn berekend door middel van de machtsverheffing van de gemiddelde logaritme van de titers en de overeenkomstige BI's (gebaseerd op de t-distributie van Student). Testresultaten lager dan de LLOQ werden vastgelegd op 0,5 × LLOQ.
c. GMR's en 2-zijdige 95%-BI's zijn berekend door middel van machtsverheffing van het verschil van LS-gemiddelden en de overeenkomstige BI's op basis van de analyse van logaritmisch getransformeerde neutraliserende titers met gebruikmaking van een model van lineaire regressie met de termen neutraliserende titer in de uitgangssituatie (logaritmische schaal) en vaccingroep of leeftijdsgroep.
d. NT50 voor SARS-CoV-2 zijn bepaald met gebruikmaking van een gevalideerd testplatform met 384 wells (oorspronkelijke stam [USA-WA1/2020, geïsoleerd in januari 2020] en Omicron B.1.1.529 subvariant BA.4/BA.5).
e. Niet-inferioriteit wordt verklaard als de onderste grens van het 2-zijdige 95%-BI voor de GMR groter is dan 0,67.
f. Superioriteit wordt verklaard als de onderste grens van het 2-zijdige 95%-BI voor de GMR groter is dan 1.
g. Niet-inferioriteit wordt verklaard als de onderste grens van het 2-zijdige 95%-BI voor de GMR groter is dan 0,67 en de puntschatting van de GMR ≥ 0,8 is.
h. N = aantal deelnemers met geldige en vastgestelde testresultaten voor de gespecificeerde test op zowel het tijdpunt vóór vaccinatie als het vermelde tijdpunt voor bloedafname. Deze waarde is de noemer voor de procentuele berekening.
i. n = aantal deelnemers met serologische respons voor de vermelde test op het vermelde tijdpunt voor bloedafname.
j. Exact 2-zijdig BI, gebaseerd op de Clopper-Pearson-methode.
k. Verschil in aantallen, uitgedrukt in procenten.
l. 2-zijdig BI gebaseerd op de Miettinen-Nurminen-methode, gestratificeerd volgens categorie van neutraliserende titer bij de uitgangssituatie (< mediaan, ≥ mediaan) voor het verschil in aantallen. De mediaan van neutraliserende titers bij de uitgangssituatie werd berekend op basis van de gebundelde gegevens in 2 vergelijkende groepen.
m. Niet-inferioriteit wordt verklaard als de onderste grens van het 2-zijdige 95%-BI voor het verschil in percentages van deelnemers met serologische respons >- 10% is.
n. Niet-inferioriteit wordt verklaard als de onderste grens van het 2-zijdige 95%-BI voor het verschil in percentages van deelnemers met serologische respons >- 5% is.

Tabel 4. Geometrisch gemiddelde titers – subgroepen met Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 van onderzoek 5 – vóór en 1 maand na een boosterdosis (vierde dosis) – deelnemers van 12 jaar en ouder – met of zonder bewijs van infectie – evalueerbare immunogeniciteitspopulatie

Neutralisatietest voor SARS-CoV-2	Tijdpunt voor bloedafname	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5					
		12 tot en met 17 jaar		18 tot en met 55 jaar		56 jaar en ouder	
		n[b]	GMT[c] (95%-BI[c])	n[b]	GMT[c] (95%-BI[c])	n[b]	GMT[c] (95%-BI[c])
Omicron BA.4-5 - NT50 (titer)[d]	Vóór vaccinatie	104	1.105,8 (835,1; 1.464,3)	294	569,6 (471,4; 688,2)	284	458,2 (365,2; 574,8)
	1 maand	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)
Referentiestam – NT50 (titer)[d]	Vóór vaccinatie	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 maand	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)

Afkortingen: BI = betrouwbaarheidsinterval; GMT = geometrisch gemiddelde titer; LLOQ = *lower limit of quantitation* (onderste grens van kwantificatie); NT50 = 50% neutraliserende titer; SARS-CoV-2 = *severe acute respiratory syndrome*-coronavirus 2.

a. In het protocol gespecificeerd tijdpunt voor bloedafname.
b. n = aantal deelnemers met geldige en vastgestelde testresultaten voor de gespecificeerde test bij het vermelde tijdpunt voor bloedafname.
c. GMT's en 2-zijdige 95%-BI's zijn berekend door middel van de machtsverheffing van de gemiddelde logaritme van de titers en de overeenkomstige BI's (gebaseerd op de t-distributie van Student). Testresultaten lager dan de LLOQ werden vastgelegd op 0,5 × LLOQ.
d. NT50 voor SARS-CoV-2 zijn bepaald met gebruikmaking van een gevalideerd testplatform met 384 wells (oorspronkelijke stam [USA-WA1/2020, geïsoleerd in januari 2020] en Omicron B.1.1.529 subvariant BA.4-5).

Comirnaty

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

Werkzaamheid bij deelnemers van 16 jaar en ouder – na 2 doses

In het fase 2/3-deel van onderzoek 2 werden, op basis van gegevens die zijn verzameld tot en met 14 november 2020, ongeveer 44.000 deelnemers in gelijke mate gerandomiseerd; ze moesten 2 doses van het aanvankelijk goedgekeurde COVID-19-mRNA-vaccin of een placebo krijgen. De werkzaamheidsanalyses omvatten deelnemers die hun tweede vaccinatie binnen 19 tot 42 dagen na hun eerste vaccinatie kregen. De meerderheid (93,1%) van de gevaccineerden kreeg de tweede dosis 19 dagen tot 23 dagen na dosis 1. Volgens de planning worden de deelnemers gedurende maximaal 24 maanden na dosis 2 gevolgd, voor beoordelingen van de veiligheid en werkzaamheid tegen COVID-19. In het klinische onderzoek moesten de deelnemers een minimale tussenperiode van 14 dagen vóór en na toediening van een influenzavaccin in acht nemen om ofwel placebo of het COVID-19-mRNA-vaccin te krijgen. In het klinische onderzoek moesten de deelnemers een minimale

tussenperiode van 60 dagen vóór en na ontvangst van bloed-/plasmaproducten of immunoglobulinen in acht nemen gedurende het gehele onderzoek en tot voltooiing ervan om ofwel placebo of het COVID-19-mRNA-vaccin te krijgen.

De populatie voor de analyse van het primaire werkzaamheidseindpunt bestond uit 36.621 deelnemers van 12 jaar en ouder (18.242 in de groep met het COVID-19-mRNA-vaccin en 18.379 in de placebogroep) voor wie er geen bewijzen waren voor een eerdere infectie met SARS-CoV-2 tot en met 7 dagen na de tweede dosis. Verder waren 134 deelnemers 16 tot en met 17 jaar oud (66 in de groep met het COVID-19-mRNA-vaccin en 68 in de placebogroep) en waren 1.616 deelnemers 75 jaar en ouder (804 in de groep met het COVID-19-mRNA-vaccin en 812 in de placebogroep).

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

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

Informatie over de werkzaamheid van het vaccin wordt gegeven in tabel 5.

Tabel 5. Werkzaamheid van het vaccin – eerste optreden van COVID-19 vanaf 7 dagen na dosis 2, volgens leeftijdssubgroep – deelnemers zonder bewijs van infectie vóór 7 dagen na dosis 2 – evalueerbare populatie voor werkzaamheid (7 dagen)

Eerste optreden van COVID-19 vanaf 7 dagen na dosis 2 bij deelnemers zonder bewijs van eerdere SARS-CoV-2-infectie*			
Subgroep	**COVID-19-mRNA-vaccin N[a] = 18.198 Gevallen n1[b] Bewakingsperiode[c] (n2[d])**	**Placebo N[a] = 18.325 Gevallen n1[b] Bewakingsperiode[c] (n2[d])**	**Werkzaamheid van vaccin % (95%-BI)[e]**
Alle deelnemers	8 2,214 (17.411)	162 2,222 (17.511)	95,0 (90,0; 97,9)
16 tot en met 64 jaar	7 1,706 (13.549)	143 1,710 (13.618)	95,1 (89,6; 98,1)
65 jaar en ouder	1 0,508 (3.848)	19 0,511 (3.880)	94,7 (66,7; 99,9)
65 tot en met 74 jaar	1 0,406 (3.074)	14 0,406 (3.095)	92,9 (53,1; 99,8)
75 jaar en ouder	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1; 100,0)

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

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

a. N = aantal deelnemers in de gespecificeerde groep.
b. n1 = aantal deelnemers die voldoen aan de definitie voor het eindpunt.
c. Totale bewakingsperiode in 1.000 persoonsjaren voor het gegeven eindpunt voor alle deelnemers binnen elke groep die risico lopen op het eindpunt. De periode voor het verzamelen van gevallen van COVID-19 loopt vanaf 7 dagen na dosis 2 tot het einde van de bewakingsperiode.
d. n2 = aantal deelnemers die risico lopen op het eindpunt.

e. Het tweezijdige betrouwbaarheidsinterval (BI) voor de werkzaamheid van het vaccin is afgeleid op basis van de voor de bewakingsperiode aangepaste Clopper-Pearson-methode. BI niet aangepast voor multipliciteit.

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

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

Bijgewerkte analyses van de werkzaamheid zijn uitgevoerd met aanvullende, bevestigde gevallen van COVID-19 die zijn verzameld tijdens de geblindeerde, placebogecontroleerde follow-up; ze geven bij de populatie voor de werkzaamheid een periode tot 6 maanden na dosis 2 weer.

De bijgewerkte informatie over de werkzaamheid van het vaccin wordt gegeven in tabel 6.

Tabel 6. Werkzaamheid van het vaccin – eerste optreden van COVID-19 vanaf 7 dagen na dosis 2, volgens leeftijdssubgroep – deelnemers zonder bewijs van eerdere SARS-CoV-2-infectie* vóór 7 dagen na dosis 2 – evalueerbare populatie voor werkzaamheid (7 dagen) tijdens de placebogecontroleerde follow-upperiode

Subgroep	COVID-19-mRNA-vaccin N[a] = 20.998 Gevallen n1[b] Bewakingsperiode[c] (n2[d])	Placebo N[a] = 21.096 Gevallen n1[b] Bewakingsperiode[c] (n2[d])	Werkzaamheid van vaccin % (95%-BI[e])
Alle deelnemers[f]	77 6,247 (20.712)	850 6,003 (20.713)	91,3 (89,0; 93,2)
16 tot en met 64 jaar	70 4,859 (15.519)	710 4,654 (15.515)	90,6 (87,9; 92,7)
65 jaar en ouder	7 1,233 (4.192)	124 1,202 (4.226)	94,5 (88,3; 97,8)
65 tot en met 74 jaar	6 0,994 (3.350)	98 0,966 (3.379)	94,1 (86,6; 97,9)
75 jaar en ouder	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

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

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

a. N = aantal deelnemers in de gespecificeerde groep.
b. n1 = aantal deelnemers die voldoen aan de definitie voor het eindpunt.
c. Totale bewakingsperiode in 1.000 persoonsjaren voor het gegeven eindpunt voor alle deelnemers binnen elke groep die risico lopen op het eindpunt. De periode voor het verzamelen van gevallen van COVID-19 loopt vanaf 7 dagen na dosis 2 tot het einde van de bewakingsperiode.
d. n2 = aantal deelnemers die risico lopen op het eindpunt.
e. Het tweezijdige 95%-betrouwbaarheidsinterval (BI) voor de werkzaamheid van het vaccin is afgeleid op basis van de voor de bewakingsperiode aangepaste Clopper-Pearson-methode.
f. Omvatte bevestigde gevallen bij deelnemers van 12 tot en met 15 jaar: 0 in de groep met het COVID-19-mRNA-vaccin; 16 in de placebogroep.

In de periode waarin de variant van het Wuhan-/wildtype en de alfa-variant de belangrijkste stammen waren die circuleerden, bedroeg in de bijgewerkte werkzaamheidsanalyse de werkzaamheid van het COVID-19-mRNA-vaccin voor preventie van het eerste optreden van COVID-19 vanaf 7 dagen na dosis 2, vergeleken met placebo, 91,1% (95%-BI van 88,8% tot 93,0%) bij deelnemers in de evalueerbare populatie voor de werkzaamheid met of zonder bewijs van eerdere infectie met SARS-CoV-2.

Bovendien toonden de bijgewerkte werkzaamheidsanalyses volgens subgroep vergelijkbare puntschattingen voor de werkzaamheid aan voor alle groepen van geslacht, etnische afkomst, geografie en deelnemers met medische comorbiditeiten en obesitas die gepaard gaan met een hoog risico op ernstige COVID-19.

Werkzaamheid tegen ernstige COVID-19
Bijgewerkte werkzaamheidsanalyses van secundaire werkzaamheidseindpunten ondersteunden het voordeel van het COVID-19-mRNA-vaccin voor preventie van ernstige COVID-19.

Vanaf 13 maart 2021 wordt werkzaamheid van het vaccin tegen ernstige COVID-19 uitsluitend gegeven voor deelnemers met of zonder eerdere infectie met SARS-CoV-2 (tabel 7), omdat het aantal gevallen van COVID-19 bij deelnemers zonder eerdere infectie met SARS-CoV-2 hetzelfde was als dat bij deelnemers met of zonder eerdere infectie met SARS-CoV-2 bij zowel de groep met het COVID-19-mRNA-vaccin als de placebogroep.

Tabel 7. Werkzaamheid van het vaccin – eerste optreden van ernstige COVID-19 bij deelnemers met of zonder eerdere SARS-CoV-2-infectie volgens definitie van de Food and Drug Administration (FDA)* na dosis 1 of vanaf 7 dagen na dosis 2 in de placebogecontroleerde follow-up

	COVID-19-mRNA-vaccin Gevallen n1[a] Bewakingsperiode (n2[b])	**Placebo Gevallen n1[a] Bewakingsperiode (n2[b])**	**Werkzaamheid van vaccin % (95%-BI[c])**
Na dosis 1[d]	1 8,439[e] (22.505)	30 8,288[e] (22.435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 dagen na dosis 2[f]	1 6,522[g] (21.649)	21 6,404[g] (21.730)	95,3 (70,9; 99,9)

Opmerking: Bevestigde gevallen werden bepaald met behulp van *Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction* (RT-PCR); ten minste 1 symptoom stemde overeen met COVID-19 (symptomen waren: koorts; nieuwe of toegenomen hoest; nieuwe of toegenomen kortademigheid; koude rillingen; nieuwe of toegenomen spierpijn; nieuw verlies van smaakzin of reukzin; keelpijn; diarree; braken).
* Ernstige ziekte van COVID-19 zoals gedefinieerd door de FDA is bevestigde COVID-19 en aanwezigheid van ten minste 1 van de volgende:

- klinische tekenen in rusttoestand die duiden op een ernstige systemische ziekte (ademhalingsritme ≥ 30 ademhalingen per minuut, hartslag ≥ 125 slagen per minuut, zuurstofsaturatie ≤ 93% bij kamerlucht op zeeniveau, of verhouding van partiële druk van arteriële zuurstof ten opzichte van fractionele geïnspireerde zuurstof < 300 mmHg);
- ademhalingsfalen (gedefinieerd als noodzaak van high-flow zuurstof, niet-invasieve beademing, kunstmatige beademing of extracorporele membraanoxygenatie [ECMO]);
- bewijs van shock (systolische bloeddruk < 90 mmHg, diastolische bloeddruk < 60 mmHg of noodzaak van vasopressoren);
- significante acute nier-, lever- of neurologische disfunctie;
- opname op een intensivecareafdeling;
- overlijden.

a. n1 = aantal deelnemers die voldoen aan de definitie voor het eindpunt.
b. n2 = aantal deelnemers die risico lopen op het eindpunt.
c. Het tweezijdige betrouwbaarheidsinterval (BI) voor de werkzaamheid van het vaccin is afgeleid op basis van de voor de bewakingsperiode aangepaste Clopper-Pearson-methode.
d. Werkzaamheid beoordeeld op basis van de gehele beschikbare populatie voor de werkzaamheid van dosis 1 (aangepaste *intention-to-treat*) die bestond uit alle gerandomiseerde deelnemers die ten minste 1 dosis van het onderzoeksmiddel hadden gekregen.

e. Totale bewakingsperiode in 1.000 persoonsjaren voor het gegeven eindpunt voor alle deelnemers binnen elke groep die risico lopen op het eindpunt. De periode voor het verzamelen van gevallen van COVID-19 loopt vanaf dosis 1 tot het einde van de bewakingsperiode.
f. Werkzaamheid beoordeeld op basis van de evalueerbare populatie voor de werkzaamheid (7 dagen) die bestond uit alle in aanmerking komende, gerandomiseerde deelnemers die alle doses van het onderzoeksmiddel hadden gekregen, zoals gerandomiseerd binnen de vooraf vastgelegde marge, en die volgens de clinicus geen andere belangrijke afwijkingen van het protocol hadden.
g. Totale bewakingsperiode in 1.000 persoonsjaren voor het gegeven eindpunt voor alle deelnemers binnen elke groep die risico lopen op het eindpunt. De periode voor het verzamelen van gevallen van COVID-19 loopt vanaf 7 dagen na dosis 2 tot het einde van de bewakingsperiode.

Werkzaamheid en immunogeniciteit bij adolescenten van 12 tot 15 jaar – na 2 doses
In een initiële analyse van onderzoek 2 bij adolescenten van 12 tot 15 jaar (met een mediane follow-upduur van > 2 maanden na dosis 2) zonder bewijs van eerdere infectie waren er geen gevallen bij de 1.005 deelnemers die het vaccin kregen en waren er 16 gevallen van de 978 die placebo kregen. De puntschatting voor de werkzaamheid is 100% (95%-betrouwbaarheidsinterval 75,3; 100,0). Bij deelnemers met of zonder bewijs van eerdere infectie waren er 0 gevallen bij de 1.119 die het vaccin kregen en 18 gevallen bij de 1.110 deelnemers die placebo kregen. Ook dit duidt erop dat de puntschatting voor de werkzaamheid 100% is (95%-betrouwbaarheidsinterval 78,1; 100,0).

De bijgewerkte werkzaamheidsanalyses werden uitgevoerd met aanvullende bevestigde COVID-19-gevallen die waren ontstaan tijdens de geblindeerde, placebogecontroleerde follow-upperiode die liep tot 6 maanden na dosis 2, in de werkzaamheidspopulatie.

In de bijgewerkte werkzaamheidsanalyse van onderzoek 2, bij adolescenten van 12 tot en met 15 jaar zonder tekenen van eerdere infectie, kwamen geen gevallen voor onder de 1.057 deelnemers die het vaccin hadden gekregen en 28 gevallen onder de 1.030 die placebo hadden gekregen. De puntschatting voor de werkzaamheid is 100% (95%-betrouwbaarheidsinterval 86,8; 100,0) in de periode waarin de alfa-variant de belangrijkste stam was die circuleerde. Bij deelnemers met of zonder tekenen van eerdere infectie kwamen 0 gevallen voor onder de 1.119 deelnemers die het vaccin hadden gekregen en 30 gevallen onder de 1.109 deelnemers die placebo hadden gekregen. Dit geeft ook aan dat de puntschatting voor de werkzaamheid 100% is (95%-betrouwbaarheidsinterval 87,5; 100,0).

In onderzoek 2 werd 1 maand na dosis 2 een analyse van neutraliserende titers voor SARS-CoV-2 uitgevoerd bij een willekeurig geselecteerde subgroep van deelnemers voor wie er geen serologisch of virologisch bewijs was van een doorgemaakte SARS-CoV-2-infectie tot en met 1 maand na dosis 2, waarbij de respons bij adolescenten van 12 tot 15 jaar oud (n = 190) werd vergeleken met de respons bij deelnemers van 16 tot 25 jaar oud (n = 170).

De verhouding van de geometrisch gemiddelde titers (GMT) bij de leeftijdsgroep van 12 tot 15 jaar tot de leeftijdsgroep van 16 tot 25 jaar was 1,76, met een 2-zijdig 95%-BI van 1,47 tot 2,10. Daarom is voldaan aan het criterium van de 1,5-voudige niet-inferioriteit aangezien de onderste grens van het 2-zijdig 95%-BI voor de geometrisch gemiddelde ratio (GMR) > 0,67 was.

Werkzaamheid en immunogeniciteit bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar (d.w.z. van 5 tot jonger dan 12 jaar) – na 2 doses
Onderzoek 3 is een fase 1/2/3-onderzoek dat bestond uit een open-label, dosisbepalend deel voor het vaccin (fase 1) en een multicenter, multinationaal, gerandomiseerd, placebogecontroleerd (met fysiologische zoutoplossing), waarnemergeblindeerd deel naar de werkzaamheid (fase 2/3) waarin deelnemers van 5 tot en met 11 jaar werden opgenomen. De meerderheid (94,4%) van de deelnemers die gerandomiseerd werden naar ontvangst van het vaccin, ontving de tweede dosis 19 dagen tot 23 dagen na dosis 1.

Initiële beschrijvende werkzaamheidsresultaten van het vaccin bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar zonder bewijs van eerdere infectie met SARS-CoV-2 worden gegeven in tabel 8. Bij deelnemers met bewijs van eerdere infectie met SARS-CoV-2 zijn er geen gevallen van COVID-19 waargenomen in de vaccingroep of in de placebogroep.

Tabel 8. Werkzaamheid van het vaccin – eerste optreden van COVID-19 vanaf 7 dagen na dosis 2: zonder bewijs van infectie vóór 7 dagen na dosis 2 – fase 2/3 –evalueerbare populatie van kinderen van 5 tot en met 11 jaar voor werkzaamheid

Eerste optreden van COVID-19 vanaf 7 dagen na dosis 2 bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar zonder bewijs van eerdere infectie met SARS-CoV-2*			
	COVID-19-mRNA-vaccin 10 microgram/dosis N[a] = 1.305 Gevallen n1[b] Bewakingsperiode[c] (n2[d])	**Placebo N[a] = 663 Gevallen n1[b] Bewakingsperiode[c] (n2[d])**	**Werkzaamheid van vaccin % (95%-BI)**
Kinderen van 5 tot en met 11 jaar	3 0,322 (1.273)	16 0,159 (637)	90,7 (67,7; 98,3)

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

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

a. N = aantal deelnemers in de gespecificeerde groep.

b. n1 = aantal deelnemers die voldoen aan de definitie voor het eindpunt.

c. Totale bewakingsperiode in 1.000 persoonsjaren voor het gegeven eindpunt voor alle deelnemers binnen elke groep die risico lopen op het eindpunt. De periode voor het verzamelen van gevallen van COVID-19 loopt vanaf 7 dagen na dosis 2 tot het einde van de bewakingsperiode.

d. n2 = aantal deelnemers die risico lopen op het eindpunt.

Een vooraf gespecificeerde, door hypothese gestuurde analyse van de werkzaamheid is uitgevoerd met aanvullende, bevestigde gevallen van COVID-19 die zijn verzameld tijdens de geblindeerde, placebogecontroleerde follow-up; ze geven bij de populatie voor de werkzaamheid een periode tot 6 maanden na dosis 2 weer.

In de werkzaamheidsanalyse van onderzoek 3, bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar zonder tekenen van eerdere infectie, waren er 10 gevallen onder de 2.703 deelnemers die het vaccin hadden gekregen en 42 gevallen onder de 1.348 die placebo hadden gekregen. De puntschatting voor de werkzaamheid is 88,2% (95%-betrouwbaarheidsinterval 76,2; 94,7) in de periode waarin de delta-variant de belangrijkste stam was die circuleerde. Bij deelnemers met of zonder tekenen van eerdere infectie waren er 12 gevallen onder de 3.018 deelnemers die het vaccin hadden gekregen en 42 gevallen onder de 1.511 deelnemers die placebo hadden gekregen. De puntschatting voor de werkzaamheid is 85,7% (95%-betrouwbaarheidsinterval 72,4; 93,2).

In onderzoek 3 toonde een analyse van 50% neutraliserende titers (NT50) voor SARS-CoV-2 1 maand na dosis 2 bij een willekeurig geselecteerde subgroep van deelnemers effectiviteit aan door immuunoverbrugging van immuunresponsen. Daarbij werden kinderen van 5 tot en met 11 jaar (d.w.z. van 5 tot jonger dan 12 jaar) in het fase 2/3-gedeelte van onderzoek 3 vergeleken met deelnemers van 16 tot 25 jaar in het fase 2/3-deel van onderzoek 3 voor wie er geen serologisch of virologisch bewijs was van een doorgemaakte SARS-CoV-2-infectie tot en met 1 maand na dosis 2, waarbij voldaan werd aan de vooraf gespecificeerde criteria voor immuunoverbrugging voor zowel geometrisch gemiddelde ratio (GMR) als verschil in serologische respons. De serologische respons werd gedefinieerd als het bereiken van een ten minste 4-voudige stijging van NT50 voor SARS-CoV-2 ten opzichte van de uitgangssituatie (vóór dosis 1).

De GMR van de NT50 voor SARS-CoV-2 1 maand na dosis 2 bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar (d.w.z. van 5 tot jonger dan 12 jaar) ten opzichte van die bij jongvolwassenen van 16 tot 25 jaar was 1,04 (2-zijdig 95%-BI: 0,93; 1,18). Bij deelnemers zonder bewijs van eerdere infectie met SARS-CoV-2 tot 1 maand na dosis 2 had 99,2% van de kinderen van 5 tot en met 11 jaar en 99,2%

van de deelnemers van 16 tot 25 jaar 1 maand na dosis 2 een serologische respons. Het verschil in percentages van deelnemers met een serologische respons tussen de 2 leeftijdsgroepen (kinderen – jongvolwassenen) was 0,0% (2-zijdig 95%-BI: -2,0%; 2,2%). Deze informatie wordt gegeven in tabel 9.

Tabel 9. Samenvatting van geometrisch gemiddelde ratio voor 50% neutraliserende titer en verschil in percentages van deelnemers met serologische respons – vergelijking van kinderen van 5 tot en met 11 jaar (onderzoek 3) met deelnemers van 16 tot 25 jaar (onderzoek 2) – deelnemers zonder bewijs van infectie tot 1 maand na dosis 2 – subgroep met immuunoverbrugging – fase 2/3 – evalueerbare populatie voor immunogeniciteit

	COVID-19-mRNA-vaccin	**5 tot en met 11 jaar/ 16 tot 25 jaar**			
	10 microgram/dosis 5 tot 11 jaar N[a] = 264	**30 microgram/dosis 16 tot 25 jaar N[a] = 253**			
	Tijdpunt[b]	**GMT[c] (95%-BI[c])**	**GMT[c] (95%-BI[c])**	**GMR[d] (95%-BI[d])**	**Doelstelling bereikt voor immuunoverbrugging[e] (J/N)**
Geometrisch gemiddelde voor 50% neutraliserende titer[f] (GMT[c])	1 maand na dosis 2	1.197,6 (1.106,1; 1.296,6)	1.146,5 (1.045,5; 1.257,2)	1,04 (0,93; 1,18)	J
	Tijdpunt[b]	**n[g] (%) (95%-BI[h])**	**n[g] (%) (95%-BI[h])**	**Verschil %[i] (95%-BI[j])**	**Doelstelling bereikt voor immuunoverbrugging[k] (J/N)**
Percentage serologische respons (%) voor 50% neutraliserende titer[f]	1 maand na dosis 2	262 (99,2) (97,3; 99,9)	251 (99,2) (97,2; 99,9)	0,0 (-2,0; 2,2)	J

Afkortingen: BI = betrouwbaarheidsinterval; GMR = geometrisch gemiddelde ratio; GMT = geometrisch gemiddelde titer; LLOQ = *lower limit of quantitation* (onderste grens van kwantificatie); NAAT = nucleïnezuuramplificatietest; NT50 = 50% neutraliserende titer; SARS-CoV-2 = *severe acute respiratory syndrome*-coronavirus 2.

Opmerking: Deelnemers die geen serologisch of virologisch bewijs (tot 1 maand na de bloedafname na dosis 2) van eerdere SARS-CoV-2-infectie hadden (d.w.z. [serum-]negatief voor N-bindende antistof bij het bezoek van dosis 1 en 1 maand na dosis 2, SARS-CoV-2 niet gedetecteerd met behulp van NAAT [neusswab] bij de bezoeken van dosis 1 en dosis 2, bij ieder ongepland bezoek tot 1 maand na de bloedafname na dosis 2 een negatieve NAAT (neusswab) en geen medische voorgeschiedenis van COVID-19 hadden, werden in de analyse opgenomen.

Opmerking: Serologische respons wordt gedefinieerd als het bereiken van een ≥ 4-voudige stijging ten opzichte van de uitgangssituatie (vóór dosis 1). Als de meting in de uitgangssituatie lager is dan de LLOQ, wordt een testresultaat van ≥ 4 × LLOQ na vaccinatie beschouwd als een serologische respons.

a. N = aantal deelnemers met geldige en vastgestelde testresultaten vóór vaccinatie en 1 maand na dosis 2. Deze waarden zijn ook de noemers die worden gebruikt bij de procentuele berekeningen voor percentages van serologische respons.

b. In het protocol gespecificeerd tijdstip voor bloedafname.
c. GMT's en 2-zijdige 95%-BI's zijn berekend door middel van de machtsverheffing van de gemiddelde logaritme van de titers en de overeenkomstige BI's (gebaseerd op de t-distributie van Student). Testresultaten lager dan de LLOQ werden vastgelegd op 0,5 × LLOQ.
d. GMR's en 2-zijdige 95%-BI's zijn berekend door de machtsverheffing van het gemiddelde verschil in de logaritmen van de titers (5 tot en met 11 jaar min 16 tot 25 jaar) en de overeenkomstige BI's (gebaseerd op de t-distributie van Student).
e. Immuunoverbrugging, gebaseerd op de GMT, wordt verklaard als de ondergrens van het 2-zijdige 95%-BI voor de GMR groter is dan 0,67 en de puntschatting van de GMR ≥ 0,8 is.
f. NT50 voor SARS-CoV-2 werd bepaald met behulp van de *mNeonGreen Virus Microneutralization Assay* voor SARS-CoV-2. De test maakt gebruik van een fluorescent reportervirus afkomstig van de USA_WA1/2020-stam en virusneutralisatie wordt afgelezen op monolagen van Vero-cellen. Het monster met NT50 wordt gedefinieerd als de omgekeerde serumverdunning waarbij 50% van het virus wordt geneutraliseerd.
g. n = aantal deelnemers met serologische respons, gebaseerd op NT50 1 maand na dosis 2.
h. Exact 2-zijdig BI, gebaseerd op de Clopper-Pearson-methode.
i. Verschil in aantallen, uitgedrukt in procenten (5 tot en met 11 jaar min 16 tot 25 jaar).
j. 2-zijdig BI, gebaseerd op de Miettinen-Nurminen-methode voor het verschil in aantallen, uitgedrukt in procenten.
k. Immuunoverbrugging, gebaseerd op percentage serologische respons, wordt verklaard als de ondergrens van het 2-zijdige 95%-BI voor het verschil in serologische respons groter is dan -10,0%.

Immunogeniciteit bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar (d.w.z. van 5 tot jonger dan 12 jaar) – na een boosterdosis

Een boosterdosis van Comirnaty werd gegeven aan 401 willekeurig geselecteerde deelnemers van onderzoek 3. De effectiviteit van een boosterdosis voor de leeftijd van 5 tot en met 11 jaar is afgeleid van de immunogeniciteit. De immunogeniciteit daarvan werd beoordeeld met NT50 tegen de referentiestam SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020). Analyses van NT50 1 maand na de boosterdosis, vergeleken met voorafgaand aan de boosterdosis, toonden een aanzienlijke stijging van GMT's aan bij personen van 5 tot en met 11 jaar die geen serologisch of virologisch bewijs van eerdere SARS-CoV-2-infectie hadden tot en met 1 maand na dosis 2 en de boosterdosis. Deze analyse wordt samengevat in tabel 10.

Tabel 10. Samenvatting van geometrisch gemiddelde titers – NT50 – deelnemers zonder bewijs van infectie – fase 2/3 – immunogeniciteitsgroep – 5 tot en met 11 jaar oud – evalueerbare immunogeniciteitspopulatie

	Tijdpunt voor bloedafname[a]		
Test	**1 maand na boosterdosis (n[b]=67)** **GMT[c] (95%-BI[c])**	**1 maand na dosis 2 (n[b]=96)** **GMT[c] (95%-BI[c])**	**1 maand na boosterdosis/ 1 maand na dosis 2** **GMR[d] (95%-BI[d])**
Neutralisatietest voor SARS-CoV-2 – NT50 (titer)	2.720,9 (2.280,1; 3.247,0)	1.253,9 (1.116,0; 1.408,9)	2,17 (1,76; 2,68)

Afkortingen: BI = betrouwbaarheidsinterval; GMR = geometrisch gemiddelde ratio; GMT = geometrisch gemiddelde titer; LLOQ = *lower limit of quantitation* (onderste grens van kwantificatie); NT50 = 50% neutraliserende titer; SARS-CoV-2 = *severe acute respiratory syndrome*-coronavirus 2.

a. In het protocol gespecificeerd tijdpunt voor bloedafname.
b. n = aantal deelnemers met geldige en vastgestelde testresultaten voor de gespecificeerde test bij de vermelde dosis/het vermelde tijdpunt voor bloedafname.
c. GMT's en 2-zijdige 95%-BI's zijn berekend door middel van de machtsverheffing van de gemiddelde logaritme van de titers en de overeenkomstige BI's (gebaseerd op de t-distributie van Student). Testresultaten lager dan de LLOQ werden vastgelegd op 0,5 × LLOQ.
d. GMR's en 2-zijdige 95%-BI's zijn berekend door de machtsverheffing van het gemiddelde verschil in de logaritmen van de titers (1 maand na de boosterdosis min 1 maand na dosis 2) en het overeenstemmende BI (gebaseerd op de t-distributie van Student).

Pediatrische patiënten

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Niet van toepassing.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

Algemene toxiciteit

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

Genotoxiciteit/carcinogeniciteit

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

Reproductietoxiciteit

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

((4-hydroxybutyl)azaandiyl)bis(hexaan-6,1-diyl)bis(2-hexyldecanoaat) (ALC-0315)
2-[(polyethyleenglycol)-2000]-N,N-ditetradecylacetamide (ALC-0159)
1,2-distearoyl-sn-glycero-3-fosfocholine (DSPC)
Cholesterol
Trometamol
Trometamolhydrochloride
Sucrose
Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacons

Het vaccin wordt bevroren bij -90 °C tot -60 °C ontvangen.
Bevroren vaccin kan na ontvangst bij -90 °C tot -60 °C of bij 2 °C tot 8 °C worden bewaard.

18 maanden indien bewaard bij -90 °C tot -60 °C.
Binnen de houdbaarheid van 18 maanden kunnen de ontdooide (eerder bevroren) injectieflacons gedurende maximaal 10 weken worden bewaard tussen 2 °C en 8 °C.

Ontdooiingsprocedure
Injectieflacons voor eenmalige dosering
Wanneer het vaccin bevroren bij -90 °C tot -60 °C wordt bewaard, kunnen verpakkingen met 10 injectieflacons voor eenmalige dosering gedurende 2 uur worden ontdooid bij 2 °C tot 8 °C of kunnen afzonderlijke injectieflacons gedurende 30 minuten worden ontdooid bij kamertemperatuur (maximaal 30 °C).

Injectieflacons voor meervoudige dosering
Wanneer het vaccin bevroren bij -90 °C tot -60 °C wordt bewaard, kunnen verpakkingen met 10 injectieflacons voor meervoudige dosering gedurende 6 uur worden ontdooid bij 2 °C tot 8 °C of kunnen afzonderlijke injectieflacons gedurende 30 minuten worden ontdooid bij kamertemperatuur (maximaal 30 °C).

Ontdooide (eerder bevroren) injectieflacons
Bewaring en transport gedurende 10 weken bij 2 °C tot 8 °C binnen de houdbaarheid van 18 maanden.

- Wanneer het vaccin naar een bewaring bij 2 °C tot 8 °C wordt verplaatst, moet op de omdoos de bijgewerkte houdbaarheidsdatum worden genoteerd en moet het vaccin vóór de bijgewerkte houdbaarheidsdatum worden gebruikt of dan worden weggegooid. De oorspronkelijke houdbaarheidsdatum moet worden doorgestreept.
- Als het vaccin bij 2 °C tot 8 °C wordt ontvangen, moet het bij 2 °C tot 8 °C worden bewaard. De houdbaarheidsdatum op de omdoos moet zijn bijgewerkt, zodat deze de gekoelde houdbaarheidsdatum weergeeft, en de oorspronkelijke houdbaarheidsdatum moet zijn doorgestreept.

Vóór gebruik kunnen de ongeopende injectieflacons maximaal 12 uur bij een temperatuur tussen 8 °C en 30 °C worden bewaard.

Ontdooide injectieflacons kunnen bij kamerlichtcondities worden gehanteerd.

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

Afhandeling van temperatuurafwijkingen tijdens gekoelde bewaring

- Stabiliteitsgegevens duiden erop dat de ongeopende injectieflacon geschikt blijft voor gebruik gedurende maximaal 10 weken indien bewaard bij temperaturen van -2 °C tot +2 °C, binnen de bewaarperiode van 10 weken tussen 2 °C en 8 °C.
- Stabiliteitsgegevens duiden erop dat de injectieflacon maximaal 24 uur kan worden bewaard bij temperaturen van 8 °C tot 30 °C, inclusief de maximaal 12 uur na de eerste keer te zijn aangeprikt.

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

Geopende injectieflacons

Chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik zijn aangetoond gedurende 12 uur bij 2 °C tot 30 °C, inclusief een transporttijd van maximaal 6 uur. Vanuit microbiologisch standpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt, tenzij de methode voor opening de risico's op microbiële verontreiniging uitsluit. Als het niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn bij gebruik de bewaartijden en -condities de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de vriezer bij -90 °C tot -60 °C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.
Tijdens bewaring moet blootstelling aan kamerlicht tot een minimum worden beperkt en moet blootstelling aan direct zonlicht en ultraviolet licht worden vermeden.

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 dispersie wordt geleverd in een heldere injectieflacon (type I-glas) van 2 ml met een stop (synthetisch broombutylrubber) en een blauwe plastic flip-offdop met aluminium verzegeling.

Eén injectieflacon voor eenmalige dosering bevat 1 dosis van 0,3 ml; zie rubriek 4.2 en 6.6.
Eén injectieflacon voor meervoudige dosering (2,25 ml) bevat 6 doses van 0,3 ml; zie rubriek 4.2 en 6.6.

Verpakkingsgrootte van injectieflacons voor eenmalige dosering: 10 injectieflacons.

Verpakkingsgrootte van injectieflacons voor meervoudige dosering: 10 injectieflacons.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Instructies voor hanteren vóór gebruik

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 moet door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg worden bereid met een aseptische techniek om de steriliteit van de bereide dispersie te verzekeren.

- **Controleer** of de injectieflacon **een blauwe plastic dop** heeft en of de **productnaam Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 microgram)/dosis dispersie voor injectie** is (kinderen van 5 tot en met 11 jaar).
- Als de injectieflacon een andere productnaam vermeldt op het etiket, raadpleeg dan de Samenvatting van de productkenmerken voor die formulering.
- Als de injectieflacon bevroren wordt bewaard, moet de inhoud vóór gebruik worden ontdooid. Breng bevroren injectieflacons over naar een omgeving van 2 °C tot 8 °C om te ontdooien. Zorg ervoor dat de injectieflacons vóór gebruik volledig zijn ontdooid.
  - Injectieflacons voor eenmalige dosering: het kan 2 uur duren om een verpakking met 10 injectieflacons voor eenmalige dosering te ontdooien.
  - Injectieflacons voor meervoudige dosering: het kan 6 uur duren om een verpakking met 10 injectieflacons voor meervoudige dosering te ontdooien.
- Wanneer de injectieflacons naar bewaring bij 2 °C tot 8 °C worden verplaatst, moet de houdbaarheidsdatum op de doos worden bijgewerkt.
- Ongeopende injectieflacons kunnen **maximaal 10 weken bij 2 °C tot 8 °C worden bewaard**; de gedrukte uiterste houdbaarheidsdatum (EXP) mag niet worden overschreden.

- Als alternatief kunnen afzonderlijke bevroren injectieflacons gedurende 30 minuten bij temperaturen tot 30 °C worden ontdooid.
- Vóór gebruik kan de ongeopende injectieflacon maximaal 12 uur bij een temperatuur tot 30 °C worden bewaard. Ontdooide injectieflacons kunnen bij kamerlichtcondities worden gehanteerd.

Bereiden van doses van 0,3 ml

- Meng voorzichtig door de injectieflacons vóór gebruik 10 maal om te keren. Niet schudden.
- Vóór het mengen kan de ontdooide dispersie witte of gebroken witte, ondoorzichtige, amorfe deeltjes bevatten.
- Na het mengen moet het vaccin een heldere tot enigszins melkachtige dispersie zijn waarin geen deeltjes zichtbaar zijn. Gebruik het vaccin niet als er vreemde deeltjes aanwezig zijn of als er sprake is van verkleuring.
- Controleer of de injectieflacon een injectieflacon voor eenmalige dosering of een injectieflacon voor meervoudige dosering is en volg de onderstaande, van toepassing zijnde instructies voor hanteren:
  - Injectieflacons voor eenmalige dosering
    - Trek één vaccindosis van 0,3 ml op.
    - Gooi de injectieflacon en het overblijvende volume weg.
  - Injectieflacons voor meervoudige dosering
    - Injectieflacons voor meervoudige dosering bevatten 6 doses van elk 0,3 ml.
    - Reinig op aseptische wijze de stop van de injectieflacon met een antiseptisch doekje voor eenmalig gebruik.
    - Trek 0,3 ml Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 voor kinderen van 5 tot en met 11 jaar op.

  Gebruik **spuiten en/of naalden met een kleine dode ruimte** om 6 doses uit een enkele injectieflacon te kunnen optrekken. De dode ruimte van de combinatie van spuit en naald mag maximaal 35 microliter zijn. Als standaardspuiten en -naalden worden gebruikt, is er mogelijk niet voldoende volume om een zesde dosis uit een enkele injectieflacon op te trekken.
- Elke dosis moet 0,3 ml vaccin bevatten.
- Gooi de injectieflacon en het overblijvende volume weg als de hoeveelheid vaccin die in de injectieflacon overblijft, geen volledige dosis van 0,3 ml kan opleveren.
- Noteer de betreffende datum/het betreffende tijdstip op de injectieflacon. Gooi ongebruikt vaccin 12 uur nadat de injectieflacon voor het eerst is aangeprikt, weg.

Verwijderen

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

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

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

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

Injectieflacons voor eenmalige dosering

EU/1/20/1528/015

Injectieflacons voor meervoudige dosering

EU/1/20/1528/016

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21 december 2020
Datum van laatste verlenging: 10 oktober 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

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

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

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 microgram)/dosis concentraat voor dispersie voor injectie
COVID-19-mRNA-vaccin

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Eén injectieflacon (0,4 ml) bevat na verdunning 10 doses van 0,2 ml; zie rubriek 4.2 en 6.6.

Eén dosis (0,2 ml) bevat 1,5 microgram tozinameran en 1,5 microgram famtozinameran, een COVID-19-mRNA-vaccin (nucleoside-gemodificeerd, ingebed in lipidenanodeeltjes).

Tozinameran is een enkelstrengs, 5'-*capped* boodschapper-RNA (mRNA), geproduceerd met behulp van een celvrije in-vitrotranscriptie van de overeenkomende DNA-sjablonen, die voor het virale spike-eiwit (S-eiwit) van SARS-CoV-2 (Original) coderen. Famtozinameran is een enkelstrengs, 5'-*capped* boodschapper-RNA (mRNA), geproduceerd met behulp van een celvrije in-vitrotranscriptie van de overeenkomende DNA-sjablonen, die voor het virale spike-eiwit (S-eiwit) van SARS-CoV-2 (Omicron BA.4-5) coderen.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

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

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 microgram)/dosis concentraat voor dispersie voor injectie is geïndiceerd voor actieve immunisatie bij zuigelingen en kinderen van 6 maanden tot en met 4 jaar ter preventie van COVID-19 die wordt veroorzaakt door SARS-CoV-2.

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Zuigelingen en kinderen van 6 maanden tot en met 4 jaar zonder voorgeschiedenis van voltooiing van een primaire kuur tegen COVID-19 of een eerdere infectie met SARS-CoV-2
Na verdunning wordt Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 microgram)/dosis intramusculair toegediend als een primaire kuur van 3 doses (van elk 0,2 ml). Het wordt aanbevolen de tweede dosis

3 weken na de eerste dosis toe te dienen, gevolgd door een derde dosis die ten minste 8 weken na de tweede dosis moet worden toegediend (zie rubriek 4.4 en 5.1).

Als een kind 5 jaar wordt tussen zijn/haar doses van de primaire kuur, moet hij/zij de primaire kuur voltooien met hetzelfde dosisniveau van 3 microgram of 1,5/1,5 microgram.

Zuigelingen en kinderen van 6 maanden tot en met 4 jaar met een voorgeschiedenis van voltooiing van een primaire kuur tegen COVID-19 of een eerdere infectie met SARS-CoV-2
Na verdunning wordt Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 microgram)/dosis intramusculair toegediend als een enkele dosis van 0,2 ml voor zuigelingen en kinderen van 6 maanden tot en met 4 jaar.

Voor personen die eerder zijn gevaccineerd met een COVID-19-vaccin moet Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 ten minste 3 maanden na de meest recente dosis van een COVID-19-vaccin worden toegediend.

Ernstig immuungecompromitteerde personen van 6 maanden tot en met 4 jaar
Bij personen die ernstig immuungecompromitteerd zijn, kunnen aanvullende doses worden toegediend in overeenstemming met de nationale aanbevelingen (zie rubriek 4.4).

Onderlinge uitwisselbaarheid
De primaire kuur bestaat uit ofwel Comirnaty, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 of Comirnaty Omicron XBB.1.5 (of een combinatie), maar mag niet meer zijn dan het totale aantal doses dat vereist is als primaire kuur. De primaire kuur mag slechts eenmaal worden toegediend.

De onderlinge uitwisselbaarheid van Comirnaty met COVID-19-vaccins van andere fabrikanten is niet vastgesteld.

Pediatrische patiënten
Er zijn pediatrische formuleringen beschikbaar voor kinderen van 5 tot en met 11 jaar. Raadpleeg voor details de Samenvatting van de productkenmerken voor andere formuleringen.

De veiligheid en werkzaamheid van het vaccin bij zuigelingen jonger dan 6 maanden zijn nog niet vastgesteld.

Wijze van toediening

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 microgram)/dosis concentraat voor dispersie voor injectie moet na verdunning intramusculair worden toegediend (zie rubriek 6.6).

Na verdunning bevatten de injectieflacons van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 10 vaccindoses van 0,2 ml. Om 10 doses uit een enkele injectieflacon te kunnen optrekken, moeten spuiten en/of naalden met een kleine dode ruimte worden gebruikt. De dode ruimte van de combinatie van spuit en naald mag maximaal 35 microliter zijn. Als standaardspuiten en -naalden worden gebruikt, is er mogelijk niet voldoende volume om 10 doses uit een enkele injectieflacon op te trekken. Ongeacht het type spuit en naald:

- Elke dosis moet 0,2 ml vaccin bevatten.
- Als de hoeveelheid vaccin die in de injectieflacon overblijft geen volledige dosis van 0,2 ml kan opleveren, moeten de injectieflacon en het overblijvende volume worden weggegooid.
- Overblijvend vaccin van meerdere injectieflacons mag niet worden samengevoegd.

Bij zuigelingen van 6 maanden tot jonger dan 12 maanden is de aanbevolen plaats van injectie het anterolaterale deel van het bovenbeen. Bij personen van 1 jaar en ouder is de aanbevolen plaats van injectie het anterolaterale deel van het bovenbeen, of de deltaspier.

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

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

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

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

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

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

Algemene aanbevelingen

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

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

Myocarditis en pericarditis
Er is een verhoogd risico op myocarditis en pericarditis na vaccinatie met Comirnaty. Deze aandoeningen kunnen binnen enkele dagen na vaccinatie optreden en deden zich voornamelijk voor binnen 14 dagen. Ze werden vaker waargenomen na de tweede vaccinatie, en vaker bij jongens en jonge mannen (zie rubriek 4.8). De beschikbare gegevens wijzen erop dat de meeste gevallen herstellen. In sommige gevallen was ondersteuning op de intensive care nodig en er zijn fatale gevallen waargenomen.

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg moeten alert zijn op de tekenen en symptomen van myocarditis en pericarditis. Gevaccineerde personen (waaronder ouders of zorgverleners) moeten worden geïnstrueerd om onmiddellijk medische hulp in te roepen indien zij symptomen ontwikkelen die wijzen op myocarditis of pericarditis zoals (acute en aanhoudende) pijn op de borst, kortademigheid of hartkloppingen na vaccinatie.

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg moeten de richtlijnen en/of specialisten raadplegen om deze aandoening te diagnosticeren en te behandelen.

Angstgerelateerde reacties
Angstgerelateerde reacties, waaronder vasovagale reacties (syncope), hyperventilatie of stressgerelateerde reacties (bijvoorbeeld duizeligheid, hartkloppingen, versnelde hartslag, veranderingen in bloeddruk, paresthesie, hypo-esthesie en zweten), kunnen zich in verband met het vaccinatieproces zelf voordoen. Stressgerelateerde reacties zijn tijdelijk van aard en verdwijnen vanzelf. Personen moeten worden geadviseerd dat ze de vaccinatieverlener van de symptomen op de hoogte moeten stellen voor evaluatie. Het is belangrijk dat voorzorgen worden genomen om letsel als gevolg van flauwvallen te voorkomen.

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

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

Immuungecompromitteerde personen
De werkzaamheid en veiligheid van het vaccin zijn niet beoordeeld bij immuungecompromitteerde personen, waaronder personen die met immunosuppressiva worden behandeld. De werkzaamheid van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 kan minder zijn bij immuungecompromitteerde personen.

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

Beperkingen van de effectiviteit van het vaccin
Zoals met alle vaccins is het mogelijk dat een vaccinatie met Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 niet bij alle gevaccineerden bescherming biedt. Personen zijn mogelijk pas 7 dagen na hun vaccinatie volledig beschermd.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

Er is geen onderzoek naar gelijktijdige toediening van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 met andere vaccins uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 microgram)/dosis concentraat voor dispersie voor injectie is niet bestemd voor personen ouder dan 5 jaar.

Raadpleeg voor details over het gebruik bij personen ouder dan 5 jaar de Samenvatting van de productkenmerken voor andere formuleringen.

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

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid, op het fietsen en op het vermogen om machines te bedienen. Bepaalde bijwerkingen die in rubriek 4.8 worden vermeld, kunnen echter tijdelijk een invloed hebben op de rijvaardigheid, op het fietsen of op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De veiligheid van een dosis Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 is afgeleid van veiligheidsgegevens van voor Comirnaty en Omicron aangepaste vaccins.

Comirnaty

Zuigelingen van 6 tot en met 23 maanden – na 3 doses

In een analyse van onderzoek 3 (fase 2/3) waren 2.176 zuigelingen (1.458 aanvankelijk goedgekeurd Comirnaty 3 mcg en 718 placebo) van 6 tot en met 23 maanden opgenomen. Op basis van gegevens in de geblindeerde, placebogecontroleerde follow-upperiode tot en met de afsluitende datum van 28 februari 2023 werden 720 zuigelingen van 6 tot en met 23 maanden die een primaire kuur van 3 doses kregen (483 Comirnaty 3 mcg en 237 placebo), na de derde dosis gedurende een mediaan van 1,7 maanden gevolgd.

De meest voorkomende bijwerkingen bij zuigelingen van 6 tot en met 23 maanden die een dosis van de primaire kuur hadden gekregen, waren prikkelbaarheid (> 60%), sufheid (> 40%), verminderde eetlust (> 30%), injectieplaatsgevoeligheid (> 20%), injectieplaatsroodheid en koorts (> 10%).

Kinderen van 2 tot en met 4 jaar – na 3 doses

In een analyse van onderzoek 3 (fase 2/3) waren 3.541 kinderen (2.368 Comirnaty 3 mcg en 1.173 placebo) van 2 tot en met 4 jaar opgenomen. Op basis van gegevens in de geblindeerde, placebogecontroleerde follow-upperiode tot en met de afsluitende datum van 28 februari 2023 werden 1.268 kinderen van 2 tot en met 4 jaar die een primaire kuur van 3 doses kregen (863 Comirnaty 3 mcg en 405 placebo), na de derde dosis gedurende een mediaan van 2,2 maanden gevolgd.

De meest voorkomende bijwerkingen bij kinderen van 2 tot en met 4 jaar die een dosis van de primaire kuur hadden gekregen, waren injectieplaatspijn en vermoeidheid (> 40%), injectieplaatsroodheid en koorts (> 10%).

Kinderen van 5 tot en met 11 jaar (d.w.z. van 5 tot jonger dan 12 jaar) – na 2 doses

In onderzoek 3 kregen in totaal 3.109 kinderen van 5 tot en met 11 jaar ten minste 1 dosis Comirnaty 10 microgram en kregen in totaal 1.538 kinderen van 5 tot en met 11 jaar een placebo. Op het moment van de analyse van fase 2/3-onderzoek 3, met gegevens tot en met de afsluitende datum van 20 mei 2022, werden 2.206 (1.481 Comirnaty 10 microgram en 725 placebo) kinderen gedurende ≥ 4 maanden na de tweede dosis in de placebogecontroleerde, geblindeerde follow-upperiode gevolgd. De veiligheidsevaluatie voor onderzoek 3 loopt nog.

Het algemene veiligheidsprofiel van Comirnaty bij deelnemers van 5 tot en met 11 jaar was vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel dat is waargenomen bij deelnemers van 16 jaar en ouder. De meest frequent voorkomende bijwerkingen bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar die 2 doses hadden gekregen, waren injectieplaatspijn (> 80%), vermoeidheid (> 50%), hoofdpijn (> 30%), injectieplaatsroodheid en zwelling van injectieplaats (≥ 20%), myalgie, koude rillingen en diarree (> 10%).

Kinderen van 5 tot en met 11 jaar (d.w.z. van 5 tot jonger dan 12 jaar) – na een boosterdosis

In een subgroep van onderzoek 3 kregen in totaal 2.408 kinderen van 5 tot en met 11 jaar ten minste 5 maanden (bereik van 5,3 tot 19,4 maanden) na voltooiing van de primaire reeks een boosterdosis van Comirnaty 10 mcg. De analyse van de subgroep van fase 2/3-onderzoek 3 is gebaseerd op de gegevens tot en met de afsluitende datum van 28 februari 2023 (mediane follow-upperiode van 6,4 maanden).

Het algemene veiligheidsprofiel voor de boosterdosis was vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel waargenomen na de primaire kuur. De meest frequent voorkomende bijwerkingen na de boosterdosis bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar waren injectieplaatspijn (> 60%), vermoeidheid (> 30%), hoofdpijn (> 20%), myalgie, koude rillingen, injectieplaatsroodheid en zwelling van injectieplaats (> 10%).

Adolescenten van 12 tot 15 jaar – na 2 doses

In een analyse van langetermijn-veiligheidsfollow-up in onderzoek 2 waren 2.260 adolescenten (1.131 Comirnaty en 1.129 placebo) 12 tot 15 jaar oud. Van hen werden 1.559 adolescenten (786 Comirnaty en 773 placebo) gevolgd gedurende ≥ 4 maanden na de tweede dosis Comirnaty.

Het algemene veiligheidsprofiel van Comirnaty bij adolescenten van 12 tot 15 jaar was vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel dat is waargenomen bij deelnemers van 16 jaar en ouder. De meest frequent voorkomende bijwerkingen bij adolescenten van 12 tot 15 jaar die 2 doses hadden gekregen, waren injectieplaatspijn (> 90%), vermoeidheid en hoofdpijn (> 70%), myalgie en koude rillingen (> 40%), artralgie en pyrexie (> 20%).

Deelnemers van 16 jaar en ouder – na 2 doses
In onderzoek 2 kregen in totaal 22.026 deelnemers van 16 jaar of ouder ten minste 1 dosis Comirnaty 30 microgram en kregen in totaal 22.021 deelnemers van 16 jaar of ouder een placebo (waaronder respectievelijk 138 en 145 adolescenten van 16 en 17 jaar oud in de vaccingroep en de placebogroep). In totaal kregen 20.519 deelnemers van 16 jaar of ouder 2 doses Comirnaty.

Op het moment van de analyse van onderzoek 2, met de afsluitende datum van 13 maart 2021 voor de gegevens van de placebogecontroleerde, geblindeerde follow-upperiode tot en met de datum van opheffen van de blindering voor de deelnemers, werden in totaal 25.651 (58,2%) deelnemers (13.031 Comirnaty en 12.620 placebo) van 16 jaar en ouder gedurende ≥ 4 maanden na de tweede dosis gevolgd. Deze analyse omvatte in totaal 15.111 (7.704 Comirnaty en 7.407 placebo) deelnemers van 16 tot en met 55 jaar oud en in totaal 10.540 (5.327 Comirnaty en 5.213 placebo) deelnemers van 56 jaar en ouder.

De meest frequent voorkomende bijwerkingen bij deelnemers van 16 jaar en ouder die 2 doses hadden gekregen, waren injectieplaatspijn (> 80%), vermoeidheid (> 60%), hoofdpijn (> 50%), myalgie (> 40%), koude rillingen (> 30%), artralgie (> 20%), pyrexie en zwelling van injectieplaats (> 10%); ze waren doorgaans licht of matig intens en verdwenen binnen een paar dagen na vaccinatie. Een iets lagere frequentie van reactogeniciteitsvoorvallen ging gepaard met een hogere leeftijd.

Het veiligheidsprofiel bij 545 deelnemers van 16 jaar en ouder die Comirnaty kregen en seropositief waren voor SARS-CoV-2 in de uitgangssituatie was vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel dat is waargenomen bij de algemene populatie.

Deelnemers van 12 jaar en ouder – na een boosterdosis
Een subgroep van deelnemers van fase 2/3-onderzoek 2 met daarin 306 volwassenen van 18 tot 55 jaar oud, die de oorspronkelijke kuur van 2 doses Comirnaty hadden voltooid, kregen ongeveer 6 maanden (bereik van 4,8 tot 8,0 maanden) na toediening van dosis 2 een boosterdosis van Comirnaty. Voor deelnemers die een boosterdosis kregen, bedroeg de mediane follow-upperiode in het algemeen 8,3 maanden (bereik: 1,1 tot 8,5 maanden) en voor 301 deelnemers bedroeg de follow-upperiode ≥ 6 maanden na de boosterdosis tot de afsluitende datum (22 november 2021).

Het algemene veiligheidsprofiel voor de boosterdosis was vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel waargenomen na 2 doses. De meest frequent voorkomende bijwerkingen bij deelnemers van 18 tot 55 jaar oud waren injectieplaatspijn (> 80%), vermoeidheid (> 60%), hoofdpijn (> 40%), myalgie (> 30%), koude rillingen en artralgie (> 20%).

In onderzoek 4, een placebogecontroleerd boosteronderzoek, kregen deelnemers van 16 jaar en ouder die uit onderzoek 2 werden gerekruteerd ten minste 6 maanden na de tweede dosis Comirnaty een boosterdosis van Comirnaty (5.081 deelnemers) of placebo (5.044 deelnemers). Voor deelnemers die een boosterdosis kregen, bedroeg de mediane follow-upperiode in het algemeen 2,8 maanden (bereik: 0,3 tot 7,5 maanden) na de boosterdosis in de geblindeerde, placebogecontroleerde follow-upperiode tot de afsluitende datum (8 februari 2022). Van deze deelnemers werden 1.281 deelnemers (895 Comirnaty en 386 placebo) gevolgd gedurende ≥ 4 maanden na de boosterdosis van Comirnaty. Er werden geen nieuwe bijwerkingen van Comirnaty vastgesteld.

Een subgroep van deelnemers van fase 2/3-onderzoek 2 met daarin 825 adolescenten van 12 tot 15 jaar oud, die de oorspronkelijke kuur van 2 doses Comirnaty hadden voltooid, kregen ongeveer 11,2 maanden (bereik van 6,3 tot 20,1 maanden) na toediening van dosis 2 een boosterdosis van Comirnaty. Voor deelnemers die een boosterdosis kregen, bedroeg de mediane follow-upperiode in het algemeen 9,5 maanden (bereik: 1,5 tot 10,7 maanden) op basis van de gegevens tot en met de

afsluitende datum (3 november 2022). Er werden geen nieuwe bijwerkingen van Comirnaty vastgesteld.

Boosterdosis na primaire vaccinatie met een ander goedgekeurd COVID-19-vaccin
In 5 onafhankelijke onderzoeken naar het gebruik van een boosterdosis van Comirnaty bij personen die de primaire vaccinatie hadden voltooid met een ander goedgekeurd COVID-19-vaccin (heterologe boosterdosis), werden geen nieuwe veiligheidsproblemen vastgesteld.

Voor Omicron aangepast Comirnaty
Zuigelingen van 6 tot en met 23 maanden – na de boosterdosis (vierde dosis)
In een subgroep van onderzoek 6 (fase 3) kregen 39 deelnemers van 6 tot en met 23 maanden die 3 doses van Comirnaty hadden voltooid, een boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 microgram) 2,1 tot 8,6 maanden na toediening van dosis 3. Deelnemers die een boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 kregen, werden gedurende een mediane periode van ten minste 1,7 maanden gevolgd.

Het algemene veiligheidsprofiel voor de boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 was vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel waargenomen na 3 doses. De meest frequent voorkomende bijwerkingen bij deelnemers van 6 tot en met 23 maanden waren prikkelbaarheid (> 20%), verminderde eetlust (> 10%) en sufheid (> 10%).

Kinderen van 2 tot en met 4 jaar – na de boosterdosis (vierde dosis)
In een subgroep van onderzoek 6 (fase 3) kregen 124 deelnemers van 2 tot en met 4 jaar die 3 doses van Comirnaty hadden voltooid, een boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 microgram) 2,2 tot 8,6 maanden na toediening van dosis 3. Deelnemers die een boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 kregen, werden gedurende een mediane periode van ten minste 1,8 maanden gevolgd.

Het algemene veiligheidsprofiel voor de boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 was vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel waargenomen na 3 doses. De meest frequent voorkomende bijwerkingen bij deelnemers van 2 tot en met 4 jaar waren injectieplaatspijn (> 30%) en vermoeidheid (> 10%).

Kinderen van 5 tot en met 11 jaar (d.w.z. van 5 tot jonger dan 12 jaar) – na de boosterdosis (vierde dosis)
In een subgroep van onderzoek 6 (fase 3) kregen 113 deelnemers van 5 tot en met 11 jaar die 3 doses van Comirnaty hadden voltooid, een boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 microgram) 2,6 tot 8,5 maanden na toediening van dosis 3. Deelnemers die een boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 kregen, werden gedurende een mediane periode van ten minste 1,6 maanden gevolgd.

Het algemene veiligheidsprofiel voor de boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 was vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel waargenomen na 3 doses. De meest frequent voorkomende bijwerkingen bij deelnemers van 5 tot en met 11 jaar waren injectieplaatspijn (> 60%), vermoeidheid (> 40%), hoofdpijn (> 20%) en spierpijn (> 10%).

Deelnemers van 12 jaar en ouder – na een boosterdosis van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (vierde dosis)
In een subgroep van onderzoek 5 (fase 2/3) kregen 107 deelnemers van 12 tot en met 17 jaar, 313 deelnemers van 18 tot en met 55 jaar en 306 deelnemers van 56 jaar en ouder die 3 doses van Comirnaty hadden voltooid, een boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 microgram) 5,4 tot 16,9 maanden na toediening van dosis 3. Deelnemers die een boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 kregen, werden gedurende een mediane periode van ten minste 1,5 maanden gevolgd.

Het algemene veiligheidsprofiel voor de boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 was vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel waargenomen na 3 doses. De meest frequent

voorkomende bijwerkingen bij deelnemers van 12 jaar en ouder waren injectieplaatspijn (> 60%), vermoeidheid (> 50%), hoofdpijn (> 40%), spierpijn (> 20%), koude rillingen (> 10%) en gewrichtspijn (> 10%).

Lijst in tabelvorm van bijwerkingen afkomstig van klinische onderzoeken met Comirnaty en Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 en van ervaring na verlening van de handelsvergunning bij personen van 6 maanden en ouder

Bijwerkingen die zijn waargenomen tijdens klinische onderzoeken worden hieronder vermeld overeenkomstig de volgende frequentiecategorieën: zeer vaak (≥1/10), vaak (≥1/100, <1/10), soms (≥1/1.000, <1/100), zelden (≥1/10.000, <1/1.000), zeer zelden (<1/10.000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1. Bijwerkingen van Comirnaty en Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 in klinische onderzoeken en bij ervaring met Comirnaty na verlening van de handelsvergunning bij personen van 6 maanden en ouder

Systeem/orgaanklasse	**Frequentie**	**Bijwerkingen**
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Vaak	Lymfadenopathie[a]
Immuunsysteemaandoeningen	Soms	Overgevoeligheidsreacties (bijv. rash[i], pruritus, urticaria, angio-oedeem[b])
	Niet bekend	Anafylaxie
Voedings- en stofwisselings-stoornissen	Soms	Verminderde eetlust[j]
Psychische stoornissen	Zeer vaak	Prikkelbaarheid[k]
	Soms	Insomnia
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Hoofdpijn; sufheid[k]
	Soms	Duizeligheid[d]; lethargie
	Zelden	Acute perifere gelaatsparalyse[c]
	Niet bekend	Paresthesie[d]; hypo-esthesie[d]
Hartaandoeningen	Zeer zelden	Myocarditis[d]; pericarditis[d]
Maagdarmstelselaandoeningen	Zeer vaak	Diarree[d]
	Vaak	Nausea; braken[d]
Huid- en onderhuidaandoeningen	Soms	Hyperhidrose; nachtzweten
	Niet bekend	Erythema multiforme[d]
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Zeer vaak	Artralgie; myalgie
	Soms	Pijn in extremiteit[e]
Voortplantings-stelsel- en borstaandoeningen	Niet bekend	Hevige menstruele bloedingen[l]
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Injectieplaatspijn; injectieplaatsgevoeligheid[k]; vermoeidheid; koude rillingen; pyrexie[f]; zwelling van injectieplaats
	Vaak	Injectieplaatsroodheid[h]
	Soms	Asthenie; malaise; injectieplaats-pruritus
	Niet bekend	Uitgebreide zwelling van de gevaccineerde ledemaat[d]; zwelling van het gezicht[g]

a. Bij deelnemers van 5 jaar en ouder werd een hogere frequentie van lymfadenopathie gemeld na een boosterdosis (≤ 2,8%) dan na een primaire dosis (≤ 0,9%) van het vaccin.
b. De frequentiecategorie voor angio-oedeem is ‘zelden’.
c. Gedurende de follow-upperiode voor de veiligheid van het klinische onderzoek tot 14 november 2020 is acute perifere gelaatsparalyse (of verlamming) gemeld door vier deelnemers in de groep met het COVID-19-mRNA-vaccin. De gelaatsparalyse startte op dag 37 na dosis 1 (die deelnemer kreeg dosis 2 niet) en op dag 3, 9 en 48 na dosis 2. Er zijn geen gevallen van acute perifere gelaatsparalyse (of verlamming) gemeld in de placebogroep.
d. Bijwerkingen vastgesteld na verlening van de handelsvergunning.

e. Verwijst naar de gevaccineerde arm.
f. Een hogere frequentie van pyrexie is waargenomen na de tweede dosis in vergelijking met de eerste dosis.
g. In de postmarketingfase is melding gemaakt van zwelling van het gezicht bij personen die het vaccin toegediend kregen die eerder huidvullers (‘fillers’) hebben gebruikt.
h. Injectieplaatsroodheid kwam met een hogere frequentie (zeer vaak) voor bij deelnemers van 6 maanden tot en met 11 jaar.
i. De frequentiecategorie voor rash is ‘vaak’ bij deelnemers van 6 tot en met 23 maanden.
j. De frequentiecategorie voor verminderde eetlust is ‘zeer vaak’ bij deelnemers van 6 tot en met 23 maanden.
k. Prikkelbaarheid, injectieplaatsgevoeligheid en sufheid betreffen deelnemers van 6 tot en met 23 maanden.
l. De meeste gevallen bleken niet ernstig en tijdelijk van aard te zijn.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Myocarditis en pericarditis
Het verhoogde risico op myocarditis na vaccinatie met Comirnaty is het grootst bij jongens en jonge mannen (zie rubriek 4.4).

In twee grote Europese farmaco-epidemiologische studies werd het extra risico bij jongens en jonge mannen na de tweede dosis Comirnaty geraamd. Uit één studie bleek dat er bij mannen van 12-29 jaar in een periode van 7 dagen na de tweede dosis ongeveer 0,265 (95%-BI 0,255 - 0,275) meer gevallen van myocarditis per 10.000 personen optraden dan bij niet-blootgestelde personen. In een andere studie traden er bij mannen van 16-24 jaar in een periode van 28 dagen na de tweede dosis 0,56 (95%-BI 0,37 - 0,74) meer gevallen van myocarditis per 10.000 personen op dan bij niet-blootgestelde personen.

Beperkte gegevens duiden erop dat het risico op myocarditis en pericarditis na vaccinatie met Comirnaty bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar lager is dan bij de leeftijd van 12 tot en met 17 jaar.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico’s van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

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

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: vaccins, virale vaccins, ATC-code: J07BN01

Werkingsmechanisme

Het nucleoside-gemodificeerde boodschapper-RNA in Comirnaty is geformuleerd in lipidenanodeeltjes, waardoor afgifte van het niet-replicerende RNA in gastcellen mogelijk is om het S-antigeen van SARS-CoV-2 tot transiënte expressie te brengen. Het mRNA codeert voor het in de membraan verankerde S-eiwit over de volledige lengte met tweepuntsmutaties binnen de centrale helix. Mutatie van deze twee aminozuren tot proline vergrendelt het antigeen S in een prefusie-

conformatie die nodig is om een juiste immuunrespons op te wekken. Het vaccin leidt tot zowel neutraliserende antistoffen als cellulaire immuunresponsen op het spike-(S)-antigeen, wat mogelijk bijdraagt tot de bescherming tegen COVID-19.

Werkzaamheid

Voor Omicron aangepast Comirnaty
Immunogeniciteit bij zuigelingen en kinderen van 6 maanden tot en met 4 jaar – na de boosterdosis (vierde dosis)
In een analyse van een subgroep van onderzoek 6 kregen 60 deelnemers van 6 maanden tot en met 4 jaar die eerder 3 doses van Comirnaty 3 microgram/dosis concentraat voor dispersie hadden gekregen, een boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 microgram). De resultaten omvatten immunogeniciteitsgegevens van een vergelijkende subgroep met deelnemers van 6 maanden tot en met 4 jaar in onderzoek 3 die 3 doses van Comirnaty 3 microgram/dosis concentraat voor dispersie hadden gekregen.

Eén (1) maand na een boosterdosis (vierde dosis) induceerde een boosterdosis met Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 microgram) hogere voor Omicron BA.4-5 specifieke neutraliserende titers (ongeacht de SARS-CoV-2-status bij de uitgangssituatie), vergeleken met de titers in de vergelijkende groep die 3 doses van Comirnaty 3 microgram/dosis concentraat voor dispersie had gekregen. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 microgram) leidde ook tot vergelijkbare, voor de referentiestam specifieke titers, vergeleken met de titers in de vergelijkende groep.

De immunogeniciteitsresultaten van het vaccin na een boosterdosis bij deelnemers van 6 maanden tot en met 4 jaar worden in tabel 2 gegeven.

Tabel 2. Geometrisch gemiddelde titers – subgroep van onderzoek 6 – deelnemers met of zonder bewijs van infectie – 6 maanden tot en met 4 jaar oud – evalueerbare immunogeniciteitspopulatie

Neutralisatie-test voor SARS-CoV-2	**Leeftijdsgroep**	**Tijdpunt voor bloedafname[a]**	**Vaccingroep (zoals toegewezen/gerandomiseerd)**			
			Onderzoek 6 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 1,5/1,5 microgram Dosis 4 en 1 maand na dosis 4		**Onderzoek 3 Comirnaty 3 microgram Dosis 3 en 1 maand na dosis 3**	
			n[b]	**GMT[c] (95%-BI[c])**	**n[b]**	**GMT[c] (95%-BI[c])**
Omicron BA.4-5 - NT50 (titer)[d]	6 maanden tot en met 4 jaar	Vóór vaccinatie	54	192,5 (120,4; 307,8)	54	70,5 (51,1; 97,2)
		1 maand	58	1.695,2 (1.151,8; 2.494,9)	54	607,9 (431,1; 857,2)
Referentiestam - NT50 (titer)[d]	6 maanden tot en met 4 jaar	Vóór vaccinatie	57	2.678,1 (1.913,0; 3.749,2)	53	776,8 (536,4; 1.125,0)
		1 maand	58	9.733,0 (7.708,2; 12.289,6)	53	9.057,3 (7.223,4; 11.356,8)

Afkortingen: BI = betrouwbaarheidsinterval; GMT = geometrisch gemiddelde titer; LLOQ = *lower limit of quantitation* (onderste grens van kwantificatie); NT50 = 50% neutraliserende titer; SARS-CoV-2 = *severe acute respiratory syndrome*-coronavirus 2.
a. In het protocol gespecificeerd tijdpunt voor bloedafname.
b. n = aantal deelnemers met geldige en vastgestelde testresultaten voor de gespecificeerde test bij het vermelde tijdpunt voor bloedafname.
c. GMT's en 2-zijdige 95%-BI's zijn berekend door middel van de machtsverheffing van de gemiddelde logaritme van de titers en de overeenkomstige BI's (gebaseerd op de t-distributie van Student). Testresultaten lager dan de LLOQ werden vastgelegd op 0,5 × LLOQ.

d. NT50 voor SARS-CoV-2 zijn bepaald met gebruikmaking van een gevalideerd testplatform met 384 wells (oorspronkelijke stam [USA-WA1/2020, geïsoleerd in januari 2020] en Omicron B.1.1.529 subvariant BA.4/BA.5).

Immunogeniciteit bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar (d.w.z. van 5 tot jonger dan 12 jaar) – na de boosterdosis (vierde dosis)
In een analyse van een subgroep van onderzoek 6 kregen 103 deelnemers van 5 tot en met 11 jaar die eerder een primaire reeks van 2 doses en een boosterdosis van Comirnaty hadden gekregen, een boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. De resultaten omvatten immunogeniciteitsgegevens van een vergelijkende subgroep met deelnemers van 5 tot en met 11 jaar in onderzoek 3 die 3 doses van Comirnaty kregen. Bij deelnemers van 5 tot en met 11 jaar die een vierde dosis van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 kregen en deelnemers van 5 tot en met 11 jaar die een derde dosis van Comirnaty kregen, was respectievelijk 57,3% en 58,4% positief voor SARS-CoV-2 bij de uitgangssituatie.

De immuunrespons 1 maand na een boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 induceerde doorgaans vergelijkbare, met de voor Omicron BA.4/BA.5 specifieke neutraliserende titers, vergeleken met de titers in de vergelijkende groep die 3 doses van Comirnaty kreeg. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 leidde ook tot vergelijkbare, voor de referentiestam specifieke titers, vergeleken met de titers in de vergelijkende groep.

De immunogeniciteitsresultaten van het vaccin na een boosterdosis bij deelnemers van 5 tot en met 11 jaar worden in tabel 3 gegeven.

Tabel 3. Onderzoek 6 – geometrisch gemiddelde ratio en geometrisch gemiddelde titers – deelnemers met of zonder bewijs van SARS-CoV-2-infectie – 5 tot en met 11 jaar oud – evalueerbare immunogeniciteitspopulatie

Neutralisatie-test voor SARS-CoV-2	Tijdpunt voor bloed-afname[a]	Vaccingroep (zoals toegewezen/gerandomiseerd)				
		Onderzoek 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5) 10 microgram Dosis 4 en 1 maand na dosis 4		Onderzoek 3 Comirnaty 10 microgram Dosis 3 en 1 maand na dosis 3		Onderzoek 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5)/Comirnaty 10 microgram
		n[b]	GMT[c] (95%-BI[c])	n[b]	GMT[c] (95%-BI[c])	GMR[d] (95%-BI[d])
Omicron BA.4-5 - NT50 (titer)[e]	Vóór vaccinatie	102	488,3 (361,9; 658,8)	112	248,3 (187,2; 329,5)	-
	1 maand	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)
Referentiestam - NT50 (titer)[e]	Vóór vaccinatie	102	2.904,0 (2.372,6; 3.554,5)	113	1.323,1 (1.055,7; 1.658,2)	-
	1 maand	102	8.245,9 (7.108,9; 9.564,9)	113	7.235,1 (6.331,5; 8.267,8)	-

Afkortingen: BI = betrouwbaarheidsinterval; GMR = geometrisch gemiddelde ratio; GMT = geometrisch gemiddelde titer; LLOQ = *lower limit of quantitation* (onderste grens van kwantificatie); LS = *least squares* (kleinste kwadraten); N-bindend = nucleoproteïnebindend voor SARS-CoV-2; NT50 = 50% neutraliserende titer; SARS-CoV-2 = *severe acute respiratory syndrome*-coronavirus 2.

a. In het protocol gespecificeerd tijdpunt voor bloedafname.
b. n = aantal deelnemers met geldige en vastgestelde testresultaten voor de gespecificeerde test bij het vermelde tijdpunt voor bloedafname.
c. GMT's en 2-zijdige 95%-BI's zijn berekend door middel van de machtsverheffing van de gemiddelde logaritme van de titers en de overeenkomstige BI's (gebaseerd op de t-distributie van Student). Testresultaten lager dan de LLOQ werden vastgelegd op 0,5 × LLOQ.
d. GMR's en 2-zijdige 95%-BI's zijn berekend door middel van machtsverheffing van het verschil van LS-gemiddelden voor de test en de overeenkomstige BI's op basis van de analyse van logaritmisch getransformeerde testresultaten met gebruikmaking van een model van lineaire regressie met logaritmisch getransformeerde neutraliserende titers in de uitgangssituatie, infectiestatus na de uitgangssituatie en vaccingroep als covariabelen.

e. NT50 voor SARS-CoV-2 zijn bepaald met gebruikmaking van een gevalideerd testplatform met 384 wells (oorspronkelijke stam [USA-WA1/2020, geïsoleerd in januari 2020] en Omicron B.1.1.529 subvariant BA.4/BA.5).

Immunogeniciteit bij deelnemers van 12 jaar en ouder – na de boosterdosis (vierde dosis)
In een analyse van een subgroep van onderzoek 5 kregen 105 deelnemers van 12 tot en met 17 jaar, 297 deelnemers van 18 tot en met 55 jaar en 286 deelnemers van 56 jaar en ouder die eerder een primaire reeks van 2 doses en een boosterdosis van Comirnaty hadden gekregen, een boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. Bij deelnemers van 12 tot en met 17 jaar, 18 tot en met 55 jaar en 56 jaar en ouder was respectievelijk 75,2%, 71,7% en 61,5% positief voor SARS-CoV-2 bij de uitgangssituatie.

Analyses van 50% neutraliserende antistoftiters (NT50) tegen Omicron BA.4-5 en tegen een referentiestam bij deelnemers van 56 jaar en ouder die een boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 kregen in onderzoek 5, vergeleken met een subgroep van deelnemers van onderzoek 4 die een boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty kregen, toonden superioriteit aan van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 ten opzichte van Comirnaty op basis van geometrisch gemiddelde ratio (GMR), niet-inferioriteit op basis van verschil in percentages voor serologische respons met betrekking tot een respons tegen Omicron BA.4-5 en niet-inferioriteit van immuunrespons tegen de referentiestam op basis van GMR (tabel 4).

Analyses van NT50 tegen Omicron BA.4/BA.5 bij deelnemers van 18 tot en met 55 jaar, vergeleken met deelnemers van 56 jaar en ouder, die een boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 kregen in onderzoek 5 toonden niet-inferioriteit aan van respons tegen Omicron BA.4-5 bij deelnemers van 18 tot en met 55 jaar, vergeleken met deelnemers van 56 jaar en ouder, voor zowel GMR als verschil in percentages voor serologische respons (tabel 4).

Het onderzoek beoordeelde ook het niveau van NT50 van de stam tegen Omicron BA.4-5 SARS-CoV-2 en de referentiestam vóór vaccinatie en 1 maand na vaccinatie bij deelnemers die een boosterdosis (vierde dosis) kregen (tabel 5).

Tabel 4. GMT's (NT50) voor SARS-CoV-2 en verschil in percentages van deelnemers met serologische respons 1 maand na de vaccinatiekuur – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 van onderzoek 5 en Comirnaty van subgroep van onderzoek 4 – deelnemers met en zonder bewijs van SARS-CoV-2-infectie – evalueerbare immunogeniciteitspopulatie

GMT's (NT50) voor SARS-CoV-2 1 maand na de vaccinatiekuur								
	Onderzoek 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				**Subgroep van onderzoek 4 Comirnaty**		**Vergelijking leeftijdsgroep**	**Vergelijking vaccingroep**
	18 tot en met 55 jaar		**56 jaar en ouder**		**56 jaar en ouder**		**Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 18 tot en met 55 jaar/≥ 56 jaar**	**≥ 56 jaar Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 /Comirnaty**
Neutralisatietest voor SARS-CoV-2	**n[a]**	**GMT[c] (95%-BI[c])**	**n[a]**	**GMT[b] (95%-BI[b])**	**n[a]**	**GMT[b] (95%-BI[b])**	**GMR[c] (95%-BI[c])**	**GMR[c] (95%-BI[c])**
Omicron BA.4-5 - NT50 (titer)[d]	297	4.455,9 (3.851,7; 5.154,8)	284	4.158,1 (3.554,8; 4.863,8)	282	938,9 (802,3; 1.098,8)	0,98 (0,83; 1,16)[e]	2,91 (2,45; 3,44)[f]
Referentiestam – NT50 (titer)[d]	-	-	286	16.250,1 (14.499,2; 18.212,4)	289	10.415,5 (9.366,7; 11.581,8)	-	1,38 (1,22; 1,56)[g]
Verschil in percentages van deelnemers met serologische respons 1 maand na de vaccinatiekuur								
	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				**Subgroep van onderzoek 4 Comirnaty**		**Vergelijking leeftijdsgroep**	**Vergelijking vaccingroep ≥ 56 jaar**
	18 tot en met 55 jaar		**56 jaar en ouder**		**56 jaar en ouder**		**Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 18 tot en met 55 jaar/≥ 56 jaar**	**Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 /Comirnaty**
Neutralisatietest voor SARS-CoV-2	**N[h]**	**n[i] (%) (95%-BI[k])**	**N[h]**	**n[i] (%) (95%-BI[k])**	**N[h]**	**n[i] (%) (95%-BI[j])**	**Verschil[k] (95%-BI[l])**	**Verschil[k] (95%-BI[l])**
Omicron BA.4-5 - NT50 (titer)[d]	294	180 (61,2) (55,4; 66,8)	282	188 (66,7) (60,8; 72,1)	273	127 (46,5) (40,5; 52,6)	-3,03 (-9,68; 3,63)[m]	26,77 (19,59; 33,95)[n]

Afkortingen: BI = betrouwbaarheidsinterval; GMR = geometrisch gemiddelde ratio; GMT = geometrisch gemiddelde titer; LLOQ = *lower limit of quantitation* (onderste grens van kwantificatie); LS = *least squares* (kleinste kwadraten); NT50 = 50% neutraliserende titer; SARS-CoV-2 = *severe acute respiratory syndrome*-coronavirus 2.

Opmerking: Serologische respons wordt gedefinieerd als het bereiken van een ≥ 4-voudige stijging ten opzichte van de uitgangssituatie. Als de meting in de uitgangssituatie lager is dan de LLOQ, wordt een testresultaat van ≥ 4 × LLOQ na vaccinatie beschouwd als een serologische respons

a. n = aantal deelnemers met geldige en vastgestelde testresultaten voor de gespecificeerde test bij het vermelde tijdpunt voor bloedafname.
b. GMT's en 2-zijdige 95%-BI's zijn berekend door middel van de machtsverheffing van de gemiddelde logaritme van de titers en de overeenkomstige BI's (gebaseerd op de t-distributie van Student). Testresultaten lager dan de LLOQ werden vastgelegd op 0,5 × LLOQ.
c. GMR's en 2-zijdige 95%-BI's zijn berekend door middel van machtsverheffing van het verschil van LS-gemiddelden en de overeenkomstige BI's op basis van de analyse van logaritmisch getransformeerde neutraliserende titers met gebruikmaking van een model van lineaire regressie met de termen neutraliserende titer in de uitgangssituatie (logaritmische schaal) en vaccingroep of leeftijdsgroep.

d. NT50 voor SARS-CoV-2 zijn bepaald met gebruikmaking van een gevalideerd testplatform met 384 wells (oorspronkelijke stam [USA-WA1/2020, geïsoleerd in januari 2020] en Omicron B.1.1.529 subvariant BA.4/BA.5).
e. Niet-inferioriteit wordt verklaard als de onderste grens van het 2-zijdige 95%-BI voor de GMR groter is dan 0,67.
f. Superioriteit wordt verklaard als de onderste grens van het 2-zijdige 95%-BI voor de GMR groter is dan 1.
g. Niet-inferioriteit wordt verklaard als de onderste grens van het 2-zijdige 95%-BI voor de GMR groter is dan 0,67 en de puntschatting van de GMR ≥ 0,8 is.
h. N = aantal deelnemers met geldige en vastgestelde testresultaten voor de gespecificeerde test op zowel het tijdpunt vóór vaccinatie als het vermelde tijdpunt voor bloedafname. Deze waarde is de noemer voor de procentuele berekening.
i. n = aantal deelnemers met serologische respons voor de vermelde test op het vermelde tijdpunt voor bloedafname.
j. Exact 2-zijdig BI, gebaseerd op de Clopper-Pearson-methode.
k. Verschil in aantallen, uitgedrukt in procenten.
l. 2-zijdig BI gebaseerd op de Miettinen-Nurminen-methode, gestratificeerd volgens categorie van neutraliserende titer bij de uitgangssituatie (< mediaan, ≥ mediaan) voor het verschil in aantallen. De mediaan van neutraliserende titers bij de uitgangssituatie werd berekend op basis van de gebundelde gegevens in 2 vergelijkende groepen.
m. Niet-inferioriteit wordt verklaard als de onderste grens van het 2-zijdige 95%-BI voor het verschil in percentages van deelnemers met serologische respons >- 10% is.
n. Niet-inferioriteit wordt verklaard als de onderste grens van het 2-zijdige 95%-BI voor het verschil in percentages van deelnemers met serologische respons >- 5% is.

Tabel 5. Geometrisch gemiddelde titers – subgroepen met Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 van onderzoek 5 – vóór en 1 maand na een boosterdosis (vierde dosis) – deelnemers van 12 jaar en ouder – met of zonder bewijs van infectie – evalueerbare immunogeniciteitspopulatie

Neutralisatietest voor SARS-CoV-2	**Tijdpunt voor bloedafname**	**Comirnaty Original/Omicron BA.4-5**					
		12 tot en met 17 jaar		**18 tot en met 55 jaar**		**56 jaar en ouder**	
		n[b]	**GMT[c] (95%-BI[c])**	**n[b]**	**GMT[c] (95%-BI[c])**	**n[b]**	**GMT[c] (95%-BI[c])**
Omicron BA.4-5 - NT50 (titer)[d]	Vóór vaccinatie	104	1.105,8 (835,1; 1.464,3)	294	569,6 (471,4; 688,2)	284	458,2 (365,2; 574,8)
	1 maand	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)
Referentiestam – NT50 (titer)[d]	Vóór vaccinatie	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 maand	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)

Afkortingen: BI = betrouwbaarheidsinterval; GMT = geometrisch gemiddelde titer; LLOQ = *lower limit of quantitation* (onderste grens van kwantificatie); NT50 = 50% neutraliserende titer; SARS-CoV-2 = *severe acute respiratory syndrome*-coronavirus 2.

a. In het protocol gespecificeerd tijdpunt voor bloedafname.
b. n = aantal deelnemers met geldige en vastgestelde testresultaten voor de gespecificeerde test bij het vermelde tijdpunt voor bloedafname.
c. GMT's en 2-zijdige 95%-BI's zijn berekend door middel van de machtsverheffing van de gemiddelde logaritme van de titers en de overeenkomstige BI's (gebaseerd op de t-distributie van Student). Testresultaten lager dan de LLOQ werden vastgelegd op 0,5 × LLOQ.
d. NT50 voor SARS-CoV-2 zijn bepaald met gebruikmaking van een gevalideerd testplatform met 384 wells (oorspronkelijke stam [USA-WA1/2020, geïsoleerd in januari 2020] en Omicron B.1.1.529 subvariant BA.4-5).

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

Werkzaamheid bij deelnemers van 16 jaar en ouder – na 2 doses
In het fase 2/3-deel van onderzoek 2 werden, op basis van gegevens die zijn verzameld tot en met 14 november 2020, ongeveer 44.000 deelnemers in gelijke mate gerandomiseerd; ze moesten 2 doses van het aanvankelijk goedgekeurde COVID-19-mRNA-vaccin of een placebo krijgen. De werkzaamheidsanalyses omvatten deelnemers die hun tweede vaccinatie binnen 19 tot 42 dagen na hun eerste vaccinatie kregen. De meerderheid (93,1%) van de gevaccineerden kreeg de tweede dosis 19 dagen tot 23 dagen na dosis 1. Volgens de planning worden de deelnemers gedurende maximaal 24 maanden na dosis 2 gevolgd, voor beoordelingen van de veiligheid en werkzaamheid tegen COVID-19. In het klinische onderzoek moesten de deelnemers een minimale tussenperiode van 14 dagen vóór en na toediening van een influenzavaccin in acht nemen om ofwel placebo of het COVID-19-mRNA-vaccin te krijgen. In het klinische onderzoek moesten de deelnemers een minimale tussenperiode van 60 dagen vóór en na ontvangst van bloed-/plasmaproducten of immunoglobulinen in acht nemen gedurende het gehele onderzoek en tot voltooiing ervan om ofwel placebo of het COVID-19-mRNA-vaccin te krijgen.

De populatie voor de analyse van het primaire werkzaamheidseindpunt bestond uit 36.621 deelnemers van 12 jaar en ouder (18.242 in de groep met het COVID-19-mRNA-vaccin en 18.379 in de placebogroep) voor wie er geen bewijzen waren voor een eerdere infectie met SARS-CoV-2 tot en met 7 dagen na de tweede dosis. Verder waren 134 deelnemers 16 tot en met 17 jaar oud (66 in de groep met het COVID-19-mRNA-vaccin en 68 in de placebogroep) en waren 1.616 deelnemers 75 jaar en ouder (804 in de groep met het COVID-19-mRNA-vaccin en 812 in de placebogroep).

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

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

Informatie over de werkzaamheid van het vaccin wordt gegeven in tabel 6.

Tabel 6. Werkzaamheid van het vaccin – eerste optreden van COVID-19 vanaf 7 dagen na dosis 2, volgens leeftijdssubgroep – deelnemers zonder bewijs van infectie vóór 7 dagen na dosis 2 – evalueerbare populatie voor werkzaamheid (7 dagen)

Eerste optreden van COVID-19 vanaf 7 dagen na dosis 2 bij deelnemers zonder bewijs van eerdere SARS-CoV-2-infectie*			
Subgroep	**COVID-19-mRNA-vaccin Na = 18.198 Gevallen n1b Bewakingsperiodec (n2d)**	**Placebo Na = 18.325 Gevallen n1b Bewakingsperiodec (n2d)**	**Werkzaamheid van vaccin % (95%-BI)e**
Alle deelnemers	8 2,214 (17.411)	162 2,222 (17.511)	95,0 (90,0; 97,9)
16 tot en met 64 jaar	7 1,706 (13.549)	143 1,710 (13.618)	95,1 (89,6; 98,1)
65 jaar en ouder	1 0,508 (3.848)	19 0,511 (3.880)	94,7 (66,7; 99,9)
65 tot en met 74 jaar	1 0,406 (3.074)	14 0,406 (3.095)	92,9 (53,1; 99,8)
75 jaar en ouder	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1; 100,0)

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

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

a. N = aantal deelnemers in de gespecificeerde groep.
b. n1 = aantal deelnemers die voldoen aan de definitie voor het eindpunt.
c. Totale bewakingsperiode in 1.000 persoonsjaren voor het gegeven eindpunt voor alle deelnemers binnen elke groep die risico lopen op het eindpunt. De periode voor het verzamelen van gevallen van COVID-19 loopt vanaf 7 dagen na dosis 2 tot het einde van de bewakingsperiode.
d. n2 = aantal deelnemers die risico lopen op het eindpunt.
e. Het tweezijdige betrouwbaarheidsinterval (BI) voor de werkzaamheid van het vaccin is afgeleid op basis van de voor de bewakingsperiode aangepaste Clopper-Pearson-methode. BI niet aangepast voor multipliciteit.

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

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

Bijgewerkte analyses van de werkzaamheid zijn uitgevoerd met aanvullende, bevestigde gevallen van COVID-19 die zijn verzameld tijdens de geblindeerde, placebogecontroleerde follow-up; ze geven bij de populatie voor de werkzaamheid een periode tot 6 maanden na dosis 2 weer.

De bijgewerkte informatie over de werkzaamheid van het vaccin wordt gegeven in tabel 7.

Tabel 7. Werkzaamheid van het vaccin – eerste optreden van COVID-19 vanaf 7 dagen na dosis 2, volgens leeftijdssubgroep – deelnemers zonder bewijs van eerdere SARS-CoV-2-infectie* vóór 7 dagen na dosis 2 – evalueerbare populatie voor werkzaamheid (7 dagen) tijdens de placebogecontroleerde follow-upperiode

Subgroep	COVID-19-mRNA-vaccin Na = 20.998 Gevallen n1b Bewakingsperiodec (n2d)	Placebo Na = 21.096 Gevallen n1b Bewakingsperiodec (n2d)	Werkzaamheid van vaccin % (95%-BIe)
Alle deelnemers[f]	77 6,247 (20.712)	850 6,003 (20.713)	91,3 (89,0; 93,2)
16 tot en met 64 jaar	70 4,859 (15.519)	710 4,654 (15.515)	90,6 (87,9; 92,7)
65 jaar en ouder	7 1,233 (4.192)	124 1,202 (4.226)	94,5 (88,3; 97,8)
65 tot en met 74 jaar	6 0,994 (3.350)	98 0,966 (3.379)	94,1 (86,6; 97,9)
75 jaar en ouder	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

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

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

a. N = aantal deelnemers in de gespecificeerde groep.
b. n1 = aantal deelnemers die voldoen aan de definitie voor het eindpunt.
c. Totale bewakingsperiode in 1.000 persoonsjaren voor het gegeven eindpunt voor alle deelnemers binnen elke groep die risico lopen op het eindpunt. De periode voor het verzamelen van gevallen van COVID-19 loopt vanaf 7 dagen na dosis 2 tot het einde van de bewakingsperiode.
d. n2 = aantal deelnemers die risico lopen op het eindpunt.
e. Het tweezijdige 95%-betrouwbaarheidsinterval (BI) voor de werkzaamheid van het vaccin is afgeleid op basis van de voor de bewakingsperiode aangepaste Clopper-Pearson-methode.
f. Omvatte bevestigde gevallen bij deelnemers van 12 tot en met 15 jaar: 0 in de groep met het COVID-19-mRNA-vaccin; 16 in de placebogroep.

In de periode waarin de variant van het Wuhan-/wildtype en de alfa-variant de belangrijkste stammen waren die circuleerden, bedroeg in de bijgewerkte werkzaamheidsanalyse de werkzaamheid van het COVID-19-mRNA-vaccin voor preventie van het eerste optreden van COVID-19 vanaf 7 dagen na dosis 2, vergeleken met placebo, 91,1% (95%-BI van 88,8% tot 93,0%) bij deelnemers in de evalueerbare populatie voor de werkzaamheid met of zonder bewijs van eerdere infectie met SARS-CoV-2.

Bovendien toonden de bijgewerkte werkzaamheidsanalyses volgens subgroep vergelijkbare puntschattingen voor de werkzaamheid aan voor alle groepen van geslacht, etnische afkomst, geografie en deelnemers met medische comorbiditeiten en obesitas die gepaard gaan met een hoog risico op ernstige COVID-19.

Werkzaamheid tegen ernstige COVID-19

Bijgewerkte werkzaamheidsanalyses van secundaire werkzaamheidseindpunten ondersteunden het voordeel van het COVID-19-mRNA-vaccin voor preventie van ernstige COVID-19.

Vanaf 13 maart 2021 wordt werkzaamheid van het vaccin tegen ernstige COVID-19 uitsluitend gegeven voor deelnemers met of zonder eerdere infectie met SARS-CoV-2 (tabel 8), omdat het aantal gevallen van COVID-19 bij deelnemers zonder eerdere infectie met SARS-CoV-2 hetzelfde was als

dat bij deelnemers met of zonder eerdere infectie met SARS-CoV-2 bij zowel de groep met het COVID-19-mRNA-vaccin als de placebogroep.

Tabel 8. Werkzaamheid van het vaccin – eerste optreden van ernstige COVID-19 bij deelnemers met of zonder eerdere SARS-CoV-2-infectie volgens definitie van de Food and Drug Administration (FDA)* na dosis 1 of vanaf 7 dagen na dosis 2 in de placebogecontroleerde follow-up

	COVID-19-mRNA-vaccin Gevallen n1[a] Bewakingsperiode (n2[b])	**Placebo Gevallen n1[a] Bewakingsperiode (n2[b])**	**Werkzaamheid van vaccin % (95%-BI[c])**
Na dosis 1[d]	1 8,439[e] (22.505)	30 8,288[e] (22.435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 dagen na dosis 2[f]	1 6,522[g] (21.649)	21 6,404[g] (21.730)	95,3 (70,9; 99,9)

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

* Ernstige ziekte van COVID-19 zoals gedefinieerd door de FDA is bevestigde COVID-19 en aanwezigheid van ten minste 1 van de volgende:

- klinische tekenen in rusttoestand die duiden op een ernstige systemische ziekte (ademhalingsritme ≥ 30 ademhalingen per minuut, hartslag ≥ 125 slagen per minuut, zuurstofsaturatie ≤ 93% bij kamerlucht op zeeniveau, of verhouding van partiële druk van arteriële zuurstof ten opzichte van fractionele geïnspireerde zuurstof < 300 mmHg);
- ademhalingsfalen (gedefinieerd als noodzaak van high-flow zuurstof, niet-invasieve beademing, kunstmatige beademing of extracorporele membraanoxygenatie [ECMO]);
- bewijs van shock (systolische bloeddruk < 90 mmHg, diastolische bloeddruk < 60 mmHg of noodzaak van vasopressoren);
- significante acute nier-, lever- of neurologische disfunctie;
- opname op een intensivecareafdeling;
- overlijden.

a. n1 = aantal deelnemers die voldoen aan de definitie voor het eindpunt.
b. n2 = aantal deelnemers die risico lopen op het eindpunt.
c. Het tweezijdige betrouwbaarheidsinterval (BI) voor de werkzaamheid van het vaccin is afgeleid op basis van de voor de bewakingsperiode aangepaste Clopper-Pearson-methode.
d. Werkzaamheid beoordeeld op basis van de gehele beschikbare populatie voor de werkzaamheid van dosis 1 (aangepaste *intention-to-treat*) die bestond uit alle gerandomiseerde deelnemers die ten minste 1 dosis van het onderzoeksmiddel hadden gekregen.
e. Totale bewakingsperiode in 1.000 persoonsjaren voor het gegeven eindpunt voor alle deelnemers binnen elke groep die risico lopen op het eindpunt. De periode voor het verzamelen van gevallen van COVID-19 loopt vanaf dosis 1 tot het einde van de bewakingsperiode.
f. Werkzaamheid beoordeeld op basis van de evalueerbare populatie voor de werkzaamheid (7 dagen) die bestond uit alle in aanmerking komende, gerandomiseerde deelnemers die alle doses van het onderzoeksmiddel hadden gekregen, zoals gerandomiseerd binnen de vooraf vastgelegde marge, en die volgens de clinicus geen andere belangrijke afwijkingen van het protocol hadden.
g. Totale bewakingsperiode in 1.000 persoonsjaren voor het gegeven eindpunt voor alle deelnemers binnen elke groep die risico lopen op het eindpunt. De periode voor het verzamelen van gevallen van COVID-19 loopt vanaf 7 dagen na dosis 2 tot het einde van de bewakingsperiode.

Werkzaamheid en immunogeniciteit bij adolescenten van 12 tot 15 jaar – na 2 doses

In een initiële analyse van onderzoek 2 bij adolescenten van 12 tot 15 jaar (met een mediane follow-upduur van > 2 maanden na dosis 2) zonder bewijs van eerdere infectie waren er geen gevallen bij de 1.005 deelnemers die het vaccin kregen en waren er 16 gevallen van de 978 die placebo kregen. De puntschatting voor de werkzaamheid is 100% (95%-betrouwbaarheidsinterval 75,3; 100,0). Bij deelnemers met of zonder bewijs van eerdere infectie waren er 0 gevallen bij de 1.119 die het vaccin kregen en 18 gevallen bij de 1.110 deelnemers die placebo kregen. Ook dit duidt erop dat de puntschatting voor de werkzaamheid 100% is (95%-betrouwbaarheidsinterval 78,1; 100,0).

De bijgewerkte werkzaamheidsanalyses werden uitgevoerd met aanvullende bevestigde COVID-19-gevallen die waren ontstaan tijdens de geblindeerde, placebogecontroleerde follow-upperiode die liep tot 6 maanden na dosis 2, in de werkzaamheidspopulatie.

In de bijgewerkte werkzaamheidsanalyse van onderzoek 2, bij adolescenten van 12 tot en met 15 jaar zonder tekenen van eerdere infectie, kwamen geen gevallen voor onder de 1.057 deelnemers die het vaccin hadden gekregen en 28 gevallen onder de 1.030 die placebo hadden gekregen. De puntschatting voor de werkzaamheid is 100% (95%-betrouwbaarheidsinterval 86,8; 100,0) in de periode waarin de alfa-variant de belangrijkste stam was die circuleerde. Bij deelnemers met of zonder tekenen van eerdere infectie kwamen 0 gevallen voor onder de 1.119 deelnemers die het vaccin hadden gekregen en 30 gevallen onder de 1.109 deelnemers die placebo hadden gekregen. Dit geeft ook aan dat de puntschatting voor de werkzaamheid 100% is (95%-betrouwbaarheidsinterval 87,5; 100,0).

In onderzoek 2 werd 1 maand na dosis 2 een analyse van neutraliserende titers voor SARS-CoV-2 uitgevoerd bij een willekeurig geselecteerde subgroep van deelnemers voor wie er geen serologisch of virologisch bewijs was van een doorgemaakte SARS-CoV-2-infectie tot en met 1 maand na dosis 2, waarbij de respons bij adolescenten van 12 tot 15 jaar oud (n = 190) werd vergeleken met de respons bij deelnemers van 16 tot 25 jaar oud (n = 170).

De verhouding van de geometrisch gemiddelde titers (GMT) bij de leeftijdsgroep van 12 tot 15 jaar tot de leeftijdsgroep van 16 tot 25 jaar was 1,76, met een 2-zijdig 95%-BI van 1,47 tot 2,10. Daarom is voldaan aan het criterium van de 1,5-voudige niet-inferioriteit aangezien de onderste grens van het 2-zijdig 95%-BI voor de geometrisch gemiddelde ratio (GMR) > 0,67 was.

Werkzaamheid en immunogeniciteit bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar (d.w.z. van 5 tot jonger dan 12 jaar) – na 2 doses

Onderzoek 3 is een fase 1/2/3-onderzoek dat bestond uit een open-label, dosisbepalend deel voor het vaccin (fase 1) en een multicenter, multinationaal, gerandomiseerd, placebogecontroleerd (met fysiologische zoutoplossing), waarnemergeblindeerd deel naar de werkzaamheid (fase 2/3) waarin deelnemers van 5 tot en met 11 jaar werden opgenomen. De meerderheid (94,4%) van de deelnemers die gerandomiseerd werden naar ontvangst van het vaccin, ontving de tweede dosis 19 dagen tot 23 dagen na dosis 1.

Initiële beschrijvende werkzaamheidsresultaten van het vaccin bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar zonder bewijs van eerdere infectie met SARS-CoV-2 worden gegeven in tabel 9. Bij deelnemers met bewijs van eerdere infectie met SARS-CoV-2 zijn er geen gevallen van COVID-19 waargenomen in de vaccingroep of in de placebogroep.

Tabel 9. Werkzaamheid van het vaccin – eerste optreden van COVID-19 vanaf 7 dagen na dosis 2: zonder bewijs van infectie vóór 7 dagen na dosis 2 – fase 2/3 –evalueerbare populatie van kinderen van 5 tot en met 11 jaar voor werkzaamheid

Eerste optreden van COVID-19 vanaf 7 dagen na dosis 2 bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar zonder bewijs van eerdere infectie met SARS-CoV-2*			
	COVID-19-mRNA-vaccin 10 microgram/dosis Na = 1.305 Gevallen n1b Bewakingsperiodec (n2d)	**Placebo Na = 663 Gevallen n1b Bewakingsperiodec (n2d)**	**Werkzaamheid van vaccin % (95%-BI)**
Kinderen van 5 tot en met 11 jaar	3 0,322 (1.273)	16 0,159 (637)	90,7 (67,7; 98,3)

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

* Deelnemers die geen bewijs van een eerdere SARS-CoV-2-infectie hadden (d.w.z. [serum-]negatief voor N-bindende antistof bij bezoek 1 en SARS-CoV-2 niet gedetecteerd met behulp van NAAT [neusswab] bij bezoek 1 en 2) en een negatieve NAAT (neusswab) hadden bij een ongepland bezoek vóór 7 dagen na dosis 2, werden in de analyse opgenomen.
a. N = aantal deelnemers in de gespecificeerde groep.
b. n1 = aantal deelnemers die voldoen aan de definitie voor het eindpunt.
c. Totale bewakingsperiode in 1.000 persoonsjaren voor het gegeven eindpunt voor alle deelnemers binnen elke groep die risico lopen op het eindpunt. De periode voor het verzamelen van gevallen van COVID-19 loopt vanaf 7 dagen na dosis 2 tot het einde van de bewakingsperiode.
d. n2 = aantal deelnemers die risico lopen op het eindpunt.

Een vooraf gespecificeerde, door hypothese gestuurde analyse van de werkzaamheid is uitgevoerd met aanvullende, bevestigde gevallen van COVID-19 die zijn verzameld tijdens de geblindeerde, placebogecontroleerde follow-up; ze geven bij de populatie voor de werkzaamheid een periode tot 6 maanden na dosis 2 weer.

In de werkzaamheidsanalyse van onderzoek 3, bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar zonder tekenen van eerdere infectie, waren er 10 gevallen onder de 2.703 deelnemers die het vaccin hadden gekregen en 42 gevallen onder de 1.348 die placebo hadden gekregen. De puntschatting voor de werkzaamheid is 88,2% (95%-betrouwbaarheidsinterval 76,2; 94,7) in de periode waarin de delta-variant de belangrijkste stam was die circuleerde. Bij deelnemers met of zonder tekenen van eerdere infectie waren er 12 gevallen onder de 3.018 deelnemers die het vaccin hadden gekregen en 42 gevallen onder de 1.511 deelnemers die placebo hadden gekregen. De puntschatting voor de werkzaamheid is 85,7% (95%-betrouwbaarheidsinterval 72,4; 93,2).

In onderzoek 3 toonde een analyse van 50% neutraliserende titers (NT50) voor SARS-CoV-2 1 maand na dosis 2 bij een willekeurig geselecteerde subgroep van deelnemers effectiviteit aan door immuunoverbrugging van immuunresponsen. Daarbij werden kinderen van 5 tot en met 11 jaar (d.w.z. van 5 tot jonger dan 12 jaar) in het fase 2/3-gedeelte van onderzoek 3 vergeleken met deelnemers van 16 tot 25 jaar in het fase 2/3-deel van onderzoek 3 voor wie er geen serologisch of virologisch bewijs was van een doorgemaakte SARS-CoV-2-infectie tot en met 1 maand na dosis 2, waarbij voldaan werd aan de vooraf gespecificeerde criteria voor immuunoverbrugging voor zowel geometrisch gemiddelde ratio (GMR) als verschil in serologische respons. De serologische respons werd gedefinieerd als het bereiken van een ten minste 4-voudige stijging van NT50 voor SARS-CoV-2 ten opzichte van de uitgangssituatie (vóór dosis 1).

De GMR van de NT50 voor SARS-CoV-2 1 maand na dosis 2 bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar (d.w.z. van 5 tot jonger dan 12 jaar) ten opzichte van die bij jongvolwassenen van 16 tot 25 jaar was 1,04 (2-zijdig 95%-BI: 0,93; 1,18). Bij deelnemers zonder bewijs van eerdere infectie met SARS-CoV-2 tot 1 maand na dosis 2 had 99,2% van de kinderen van 5 tot en met 11 jaar en 99,2% van de deelnemers van 16 tot 25 jaar 1 maand na dosis 2 een serologische respons. Het verschil in percentages van deelnemers met een serologische respons tussen de 2 leeftijdsgroepen (kinderen – jongvolwassenen) was 0,0% (2-zijdig 95%-BI: -2,0%; 2,2%). Deze informatie wordt gegeven in tabel 10.

Tabel 10. Samenvatting van geometrisch gemiddelde ratio voor 50% neutraliserende titer en verschil in percentages van deelnemers met serologische respons – vergelijking van kinderen van 5 tot en met 11 jaar (onderzoek 3) met deelnemers van 16 tot 25 jaar (onderzoek 2) – deelnemers zonder bewijs van infectie tot 1 maand na dosis 2 – subgroep met immuunoverbrugging – fase 2/3 – evalueerbare populatie voor immunogeniciteit

		COVID-19-mRNA-vaccin			
		10 microgram/dosis 5 tot 11 jaar N[a] = 264	30 microgram/dosis 16 tot 25 jaar N[a] = 253	5 tot en met 11 jaar/ 16 tot 25 jaar	
	Tijdpunt[b]	GMT[c] (95%-BI[c])	GMT[c] (95%-BI[c])	GMR[d] (95%-BI[d])	Doelstelling bereikt voor immuun-overbrugging[e] (J/N)
Geometrisch gemiddelde voor 50% neutralise-rende titer[f] (GMT[c])	1 maand na dosis 2	1.197,6 (1.106,1; 1.296,6)	1.146,5 (1.045,5; 1.257,2)	1,04 (0,93; 1,18)	J
	Tijdpunt[b]	n[g] (%) (95%-BI[h])	n[g] (%) (95%-BI[h])	Verschil %[i] (95%-BI[j])	Doelstelling bereikt voor immuun-overbrugging[k] (J/N)
Percentage serologische respons (%) voor 50% neutralise-rende titer[f]	1 maand na dosis 2	262 (99,2) (97,3; 99,9)	251 (99,2) (97,2; 99,9)	0,0 (-2,0; 2,2)	J

Afkortingen: BI = betrouwbaarheidsinterval; GMR = geometrisch gemiddelde ratio; GMT = geometrisch gemiddelde titer; LLOQ = *lower limit of quantitation* (onderste grens van kwantificatie); NAAT = nucleïnezuuramplificatietest; NT50 = 50% neutraliserende titer; SARS-CoV-2 = *severe acute respiratory syndrome*-coronavirus 2.

Opmerking: Deelnemers die geen serologisch of virologisch bewijs (tot 1 maand na de bloedafname na dosis 2) van eerdere SARS-CoV-2-infectie hadden (d.w.z. [serum-]negatief voor N-bindende antistof bij het bezoek van dosis 1 en 1 maand na dosis 2, SARS-CoV-2 niet gedetecteerd met behulp van NAAT [neusswab] bij de bezoeken van dosis 1 en dosis 2, bij ieder ongepland bezoek tot 1 maand na de bloedafname na dosis 2 een negatieve NAAT (neusswab) en geen medische voorgeschiedenis van COVID-19 hadden, werden in de analyse opgenomen.

Opmerking: Serologische respons wordt gedefinieerd als het bereiken van een ≥ 4-voudige stijging ten opzichte van de uitgangssituatie (vóór dosis 1). Als de meting in de uitgangssituatie lager is dan de LLOQ, wordt een testresultaat van ≥ 4 × LLOQ na vaccinatie beschouwd als een serologische respons.

a. N = aantal deelnemers met geldige en vastgestelde testresultaten vóór vaccinatie en 1 maand na dosis 2. Deze waarden zijn ook de noemers die worden gebruikt bij de procentuele berekeningen voor percentages van serologische respons.
b. In het protocol gespecificeerd tijdstip voor bloedafname.
c. GMT's en 2-zijdige 95%-BI's zijn berekend door middel van de machtsverheffing van de gemiddelde logaritme van de titers en de overeenkomstige BI's (gebaseerd op de t-distributie van Student). Testresultaten lager dan de LLOQ werden vastgelegd op 0,5 × LLOQ.
d. GMR's en 2-zijdige 95%-BI's zijn berekend door de machtsverheffing van het gemiddelde verschil in de logaritmen van de titers (5 tot en met 11 jaar min 16 tot 25 jaar) en de overeenkomstige BI's (gebaseerd op de t-distributie van Student).
e. Immuunoverbrugging, gebaseerd op de GMT, wordt verklaard als de ondergrens van het 2-zijdige 95%-BI voor de GMR groter is dan 0,67 en de puntschatting van de GMR ≥ 0,8 is.

f. NT50 voor SARS-CoV-2 werd bepaald met behulp van de *mNeonGreen Virus Microneutralization Assay* voor SARS-CoV-2. De test maakt gebruik van een fluorescent reportervirus afkomstig van de USA_WA1/2020-stam en virusneutralisatie wordt afgelezen op monolagen van Vero-cellen. Het monster met NT50 wordt gedefinieerd als de omgekeerde serumverdunning waarbij 50% van het virus wordt geneutraliseerd.
g. n = aantal deelnemers met serologische respons, gebaseerd op NT50 1 maand na dosis 2.
h. Exact 2-zijdig BI, gebaseerd op de Clopper-Pearson-methode.
i. Verschil in aantallen, uitgedrukt in procenten (5 tot en met 11 jaar min 16 tot 25 jaar).
j. 2-zijdig BI, gebaseerd op de Miettinen-Nurminen-methode voor het verschil in aantallen, uitgedrukt in procenten.
k. Immuunoverbrugging, gebaseerd op percentage serologische respons, wordt verklaard als de ondergrens van het 2-zijdige 95%-BI voor het verschil in serologische respons groter is dan -10,0%.

Immunogeniciteit bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar (d.w.z. van 5 tot jonger dan 12 jaar) – na een boosterdosis

Een boosterdosis van Comirnaty werd gegeven aan 401 willekeurig geselecteerde deelnemers van onderzoek 3. De effectiviteit van een boosterdosis voor de leeftijd van 5 tot en met 11 jaar is afgeleid van de immunogeniciteit. De immunogeniciteit daarvan werd beoordeeld met NT50 tegen de referentiestam SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020). Analyses van NT50 1 maand na de boosterdosis, vergeleken met voorafgaand aan de boosterdosis, toonden een aanzienlijke stijging van GMT's aan bij personen van 5 tot en met 11 jaar die geen serologisch of virologisch bewijs van eerdere SARS-CoV-2-infectie hadden tot en met 1 maand na dosis 2 en de boosterdosis. Deze analyse wordt samengevat in tabel 11.

Tabel 11. Samenvatting van geometrisch gemiddelde titers – NT50 – deelnemers zonder bewijs van infectie – fase 2/3 – immunogeniciteitsgroep – 5 tot en met 11 jaar oud – evalueerbare immunogeniciteitspopulatie

	Tijdpunt voor bloedafname[a]		
Test	**1 maand na boosterdosis (n[b]=67)** **GMT[c] (95%-BI[c])**	**1 maand na dosis 2 (n[b]=96)** **GMT[c] (95%-BI[c])**	**1 maand na boosterdosis/ 1 maand na dosis 2** **GMR[d] (95%-BI[d])**
Neutralisatietest voor SARS-CoV-2 – NT50 (titer)	2.720,9 (2.280,1; 3.247,0)	1.253,9 (1.116,0; 1.408,9)	2,17 (1,76; 2,68)

Afkortingen: BI = betrouwbaarheidsinterval; GMR = geometrisch gemiddelde ratio; GMT = geometrisch gemiddelde titer; LLOQ = *lower limit of quantitation* (onderste grens van kwantificatie); NT50 = 50% neutraliserende titer; SARS-CoV-2 = *severe acute respiratory syndrome*-coronavirus 2.
a. In het protocol gespecificeerd tijdpunt voor bloedafname.
b. n = aantal deelnemers met geldige en vastgestelde testresultaten voor de gespecificeerde test bij de vermelde dosis/het vermelde tijdpunt voor bloedafname.
c. GMT's en 2-zijdige 95%-BI's zijn berekend door middel van de machtsverheffing van de gemiddelde logaritme van de titers en de overeenkomstige BI's (gebaseerd op de t-distributie van Student). Testresultaten lager dan de LLOQ werden vastgelegd op 0,5 × LLOQ.
d. GMR's en 2-zijdige 95%-BI's zijn berekend door de machtsverheffing van het gemiddelde verschil in de logaritmen van de titers (1 maand na de boosterdosis min 1 maand na dosis 2) en het overeenstemmende BI (gebaseerd op de t-distributie van Student).

Werkzaamheid en immunogeniciteit van een primaire kuur van 3 doses bij zuigelingen en kinderen van 6 maanden tot en met 4 jaar

De werkzaamheidsanalyse van onderzoek 3 werd uitgevoerd voor de gecombineerde populatie van deelnemers van 6 maanden tot en met 4 jaar op basis van gevallen die bevestigd werden bij 873 deelnemers in de groep met het COVID-19-mRNA-vaccin en 381 deelnemers in de placebogroep (randomisatieverhouding van 2:1) die alle 3 de doses van de onderzoeksinterventie kregen tijdens de geblindeerde follow-upperiode toen de Omicron-variant van SARS-CoV-2 (BA.2) de belangrijkste variant was die circuleerde (afsluitende datum van 17 juni 2022 voor de gegevens).

De werkzaamheidsresultaten voor het vaccin na dosis 3 bij deelnemers van 6 maanden tot en met 4 jaar worden gegeven in tabel 12.

Tabel 12. Werkzaamheid van het vaccin – eerste optreden van COVID-19 vanaf 7 dagen na dosis 3 – geblindeerde follow-upperiode – deelnemers zonder bewijs van infectie vóór 7 dagen na dosis 3 – fase 2/3 – 6 maanden tot en met 4 jaar – evalueerbare populatie voor werkzaamheid (3 doses)

Eerste optreden van COVID-19 vanaf 7 dagen na dosis 3 bij deelnemers zonder bewijs van eerdere SARS-CoV-2-infectie*			
Subgroep	**COVID-19-mRNA-vaccin 3 mcg/dosis Na = 873 Gevallen n1b Bewakingsperiodec (n2d)**	**Placebo Na = 381 Gevallen n1b Bewakingsperiodec (n2d)**	**Werkzaamheid van vaccin % (95%-BIe)**
6 maanden tot en met 4 jaare	13 0,124 (794)	21 0,054 (351)	73,2 (43,8; 87,6)
2 tot en met 4 jaar	9 0,081 (498)	13 0,033 (204)	71,8 (28,6; 89,4)
6 maanden tot en met 23 maanden	4 0,042 (296)	8 0,020 (147)	75,8 (9,7; 94,7)

Afkortingen: NAAT = nucleïnezuuramplificatietest; N-bindend = nucleoproteïnebindend voor SARS-CoV-2; SARS-CoV-2 = *severe acute respiratory syndrome*-coronavirus 2; VE = werkzaamheid van vaccin.

* Deelnemers die geen serologisch of virologisch bewijs (vóór 7 dagen na toediening van dosis 3) van een eerdere SARS-CoV-2-infectie hadden (d.w.z. [serum-]negatief voor N-bindende antistof bij de bezoeken van dosis 1, 1 maand na dosis 2 [indien beschikbaar] en dosis 3 [indien beschikbaar], SARS-CoV-2 niet gedetecteerd met behulp van NAAT [neusswab] bij de onderzoeksbezoeken van dosis 1, dosis 2 en dosis 3, en een negatieve NAAT [neusswab] bij een ongepland bezoek vóór 7 dagen na toediening van dosis 3) en die geen medische voorgeschiedenis van COVID-19 hadden, werden in de analyse opgenomen.

a. N = aantal deelnemers in de gespecificeerde groep.
b. n1 = aantal deelnemers die voldoen aan de definitie voor het eindpunt.
c. Totale bewakingsperiode in 1.000 persoonsjaren voor het gegeven eindpunt voor alle deelnemers binnen elke groep die risico lopen op het eindpunt. De periode voor het verzamelen van gevallen van COVID-19 loopt vanaf 7 dagen na dosis 3 tot het einde van de bewakingsperiode.
d. n2 = aantal deelnemers die risico lopen op het eindpunt.
e. Het tweezijdige 95%-betrouwbaarheidsinterval (BI) voor VE is afgeleid op basis van de voor de bewakingsperiode aangepaste Clopper-Pearson-methode.

Werkzaamheid van het vaccin bij deelnemers met of zonder eerdere SARS-CoV-2-infectie was vergelijkbaar met die bij deelnemers zonder eerdere SARS-CoV-2-infectie.

Aan criteria voor ernstige COVID-19 (zoals beschreven in het protocol, op basis van de definitie van de FDA en gemodificeerd voor kinderen) werd voldaan in 12 gevallen (8 COVID-19-mRNA-vaccin en 4 placebo) onder deelnemers van 6 maanden tot en met 4 jaar. Onder deelnemers van 6 maanden tot en met 23 maanden werd aan criteria voor ernstige COVID-19 voldaan in 3 gevallen (2 COVID-19-mRNA-vaccin en 1 placebo).

Immunogeniciteitsanalyses zijn uitgevoerd in de subgroep van 82 deelnemers van 6 tot en met 23 maanden (van onderzoek 3) en 143 deelnemers van 2 tot en met 4 jaar (van onderzoek 3) met immuunoverbrugging en zonder bewijs van infectie tot 1 maand na dosis 3 op basis van gegevens met afsluitende datum van 29 april 2022.

Met gebruikmaking van een microneutralisatietest tegen de referentiestam (USA_WA1/2020) werden 50% neutraliserende antistoftiters (NT50) tegen SARS-CoV-2 vergeleken tussen een immunogeniciteitssubgroep van fase 2/3-deelnemers van 6 tot en met 23 maanden en 2 tot en met 4 jaar uit onderzoek 3 op 1 maand na de primaire kuur van 3 doses en een willekeurig geselecteerde

subgroep van fase 2/3-deelnemers van 16 tot en met 25 jaar uit onderzoek 2 op 1 maand na de primaire kuur van 2 doses.

De primaire analyses voor immuunoverbrugging vergeleken de geometrisch gemiddelde titers (met gebruikmaking van een geometrisch gemiddelde ratio [GMR]) en de percentages voor serologische respons (gedefinieerd als het bereiken van een ≥ 4-voudige stijging van NT50 tegen SARS-CoV-2 ten opzichte van vóór dosis 1) bij de evalueerbare immunogeniciteitspopulatie van deelnemers zonder bewijs van eerdere SARS-CoV-2-infectie tot 1 maand na dosis 3 bij deelnemers van 6 tot en met 23 maanden en 2 tot en met 4 jaar en tot 1 maand na dosis 2 bij deelnemers van 16 tot en met 25 jaar. Voor beide leeftijdsgroepen werd voldaan aan de vooraf gespecificeerde criteria voor immuunoverbrugging voor zowel de GMR als het verschil in serologische respons (tabel 13).

Tabel 13. GMT's (NT50) voor SARS-CoV-2 en verschil in percentages van deelnemers met serologische respons 1 maand na de vaccinatiekuur – immuunoverbruggingssubgroep – deelnemers van 6 maanden tot en met 4 jaar (onderzoek 3) 1 maand na dosis 3 en deelnemers van 16 tot en met 25 jaar (onderzoek 2) 1 maand na dosis 2 – zonder bewijs van SARS-CoV-2-infectie – evalueerbare immunogeniciteitspopulatie

GMT's (NT50) voor SARS-CoV-2 1 maand na de vaccinatiekuur							
Neutralisatietest voor SARS-CoV-2 – NT50 (titer)[e]							
Leeftijd	**N[a]**	**GMT[b] (95%-BI[b]) (1 maand na dosis 3)**	**Leeftijd**	**N[a]**	**GMT[b] (95%-BI[b]) (1 maand na dosis 2)**	**Leeftijd**	**GMR[c,d] (95%-BI)**
2 tot en met 4 jaar	143	1.535,2 (1.388,2; 1.697,8)	16 tot en met 25 jaar	170	1.180,0 (1.066,6; 1.305,4)	2 tot en met 4 jaar/16 tot en met 25 jaar	1,30 (1,13; 1,50)
6 tot en met 23 maanden	82	1.406,5 (1.211,3; 1.633,1)	16 tot en met 25 jaar	170	1.180,0 (1.066,6; 1.305,4)	6 tot en met 23 maanden/ 16 tot en met 25 jaar	1,19 (1,00; 1,42)
Verschil in percentages van deelnemers met serologische respons 1 maand na de vaccinatiekuur							
Neutralisatietest voor SARS-CoV-2 – NT50 (titer)[e]							
Leeftijd	**N[a]**	**n[f] (%) (95%-BI[g]) (1 maand na dosis 3)**	**Leeftijd**	**N[a]**	**n[f] (%) (95%-BI[g]) (1 maand na dosis 2)**	**Leeftijd**	**Verschil in percentages voor serologische respons %[h] (95%-BI[i])[j]**
2 tot en met 4 jaar	141	141 (100,0) (97,4; 100,0)	16 tot en met 25 jaar	170	168 (98,8) (95,8; 99,9)	2 tot en met 4 jaar/16 tot en met 25 jaar	1,2 (1,5; 4,2)
6 tot en met 23 maanden	80	80 (100,0) (95,5; 100,0)	16 tot en met 25 jaar	170	168 (98,8) (95,8; 99,9)	6 tot en met 23 maanden/ 16 tot en met 25 jaar	1,2 (3,4; 4,2)

Afkortingen: BI = betrouwbaarheidsinterval; GMR = geometrisch gemiddelde ratio; GMT = geometrisch gemiddelde titer; LLOQ = *lower limit of quantitation* (onderste grens van kwantificatie);
NAAT = nucleïnezuuramplificatietest; N-bindend = nucleoproteïnebindend voor SARS-CoV-2; NT50 = 50% neutraliserende titer; SARS-CoV-2 = *severe acute respiratory syndrome*-coronavirus 2.
Opmerking: Deelnemers die geen serologisch of virologisch bewijs (tot 1 maand na de bloedafname na dosis 2 [onderzoek 2] of 1 maand na dosis 3 [onderzoek 3]) van eerdere SARS-CoV-2-infectie hadden (d.w.z.

[serum-]negatief voor N-bindende antistof na dosis 1, dosis 3 [onderzoek 3] en 1 maand na dosis 2 [onderzoek 2] of 1 maand na dosis 3 [onderzoek 3], SARS-CoV-2 niet gedetecteerd met behulp van NAAT [neusswab] bij de onderzoeksbezoeken van dosis 1, dosis 2 en dosis 3 [onderzoek 3], en een negatieve NAAT [neusswab] bij ieder ongepland bezoek tot 1 maand na de bloedafname na dosis 2 [onderzoek 2] of dosis 3 [onderzoek 3]) en geen medische voorgeschiedenis van COVID-19 hadden, werden in de analyse opgenomen.
Opmerking: Serologische respons wordt gedefinieerd als het bereiken van een ≥ 4-voudige stijging ten opzichte van de uitgangssituatie (vóór dosis 1). Als de meting in de uitgangssituatie lager is dan de LLOQ, wordt een testresultaat van ≥ 4 × LLOQ na vaccinatie beschouwd als een serologische respons.

a. N = aantal deelnemers met geldige en vastgestelde testresultaten voor de specifieke test op het specifieke tijdpunt van de toegediende dosis/bloedafname voor GMT's, en aantal deelnemers met geldige en vastgestelde testresultaten voor de specifieke test bij zowel de uitgangssituatie als op het specifieke tijdpunt van de toegediende dosis/bloedafname voor percentages voor serologische respons.
b. GMT's en 2-zijdige 95%-BI's zijn berekend door middel van de machtsverheffing van de gemiddelde logaritme van de titers en de overeenkomstige BI's (gebaseerd op de t-distributie van Student). Testresultaten lager dan de LLOQ werden vastgelegd op 0,5 × LLOQ.
c. GMR's en 2-zijdige 95%-BI's zijn berekend door de machtsverheffing van het gemiddelde verschil in de logaritmen van de titers (jongere leeftijdsgroep minus 16 tot en met 25 jaar) en het overeenstemmende BI (gebaseerd op de t-distributie van Student).
d. Voor elke jongere leeftijdsgroep (2 tot en met 4 jaar, 6 tot en met 23 maanden) wordt immuunoverbrugging, gebaseerd op de GMT, verklaard als de ondergrens van het 2-zijdige 95%-BI voor de GMR groter is dan 0,67 en de puntschatting van de GMR ≥ 0,8 is.
e. NT50 voor SARS-CoV-2 werd bepaald met behulp van de *mNeonGreen Virus Microneutralization Assay* voor SARS-CoV-2. De test maakt gebruik van een fluorescent reportervirus afkomstig van de USA_WA1/2020-stam en virusneutralisatie wordt afgelezen op monolagen van Vero-cellen. Het monster met NT50 wordt gedefinieerd als de omgekeerde serumverdunning waarbij 50% van het virus wordt geneutraliseerd.
f. n = aantal deelnemers met serologische respons voor de specifieke test op het specifieke tijdpunt van de toegediende dosis/bloedafname.
g. Exact 2-zijdig BI, gebaseerd op de Clopper-Pearson-methode.
h. Verschil in aantallen, uitgedrukt in procenten (jongere leeftijdsgroep minus 16 tot en met 25 jaar).
i. 2-zijdig BI, gebaseerd op de Miettinen-Nurminen-methode voor het verschil in aantallen, uitgedrukt in procenten.
j. Voor elke jongere leeftijdsgroep (2 tot en met 4 jaar, 6 tot en met 23 maanden) wordt immuunoverbrugging, gebaseerd op percentage serologische respons, verklaard als de ondergrens van het 2-zijdige 95%-BI voor het verschil in aantallen groter is dan -10,0%, op voorwaarde dat voldaan is aan de criteria voor immuunoverbrugging, gebaseerd op de GMR.

Pediatrische patiënten

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Niet van toepassing.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

Algemene toxiciteit

Ratten die Comirnaty intramusculair toegediend kregen (ze kregen eenmaal per week 3 volledige humane doses, wat leidde tot relatief hogere waarden bij ratten vanwege de verschillen in lichaamsgewicht), vertoonden licht injectieplaatsoedeem en -erytheem en toenames van witte bloedcellen (waaronder basofielen en eosinofielen), wat overeenstemde met een ontstekingsreactie,

alsook vacuolisatie van portale hepatocyten zonder bewijs van leverletsel. Alle effecten waren omkeerbaar.

Genotoxiciteit/carcinogeniciteit

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

Reproductietoxiciteit

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

((4-hydroxybutyl)azaandiyl)bis(hexaan-6,1-diyl)bis(2-hexyldecanoaat) (ALC-0315)
2-[(polyethyleenglycol)-2000]-N,N-ditetradecylacetamide (ALC-0159)
1,2-distearoyl-sn-glycero-3-fosfocholine (DSPC)
Cholesterol
Trometamol
Trometamolhydrochloride
Sucrose
Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacons

Het vaccin wordt bevroren bij -90 °C tot -60 °C ontvangen.
Bevroren vaccin kan na ontvangst bij -90 °C tot -60 °C of bij 2 °C tot 8 °C worden bewaard.

2 jaar indien bewaard bij -90 °C tot -60 °C.
Binnen de houdbaarheid van 2 jaar kunnen de ontdooide (eerder bevroren) injectieflacons gedurende maximaal 10 weken worden bewaard tussen 2 °C en 8 °C.

Ontdooiingsprocedure
Wanneer het vaccin bevroren bij -90 °C tot -60 °C wordt bewaard, kunnen verpakkingen met 10 injectieflacons gedurende 2 uur worden ontdooid bij 2 °C tot 8 °C of kunnen afzonderlijke injectieflacons gedurende 30 minuten worden ontdooid bij kamertemperatuur (maximaal 30 °C).

Ontdooide (eerder bevroren) injectieflacons
Bewaring en transport gedurende 10 weken bij 2 °C tot 8 °C binnen de houdbaarheid van 2 jaar.

- Wanneer het vaccin naar een bewaring bij 2 °C tot 8 °C wordt verplaatst, moet op de omdoos de bijgewerkte houdbaarheidsdatum worden genoteerd en moet het vaccin vóór de bijgewerkte houdbaarheidsdatum worden gebruikt of dan worden weggegooid. De oorspronkelijke houdbaarheidsdatum moet worden doorgestreept.
- Als het vaccin bij 2 °C tot 8 °C wordt ontvangen, moet het bij 2 °C tot 8 °C worden bewaard. De houdbaarheidsdatum op de omdoos moet zijn bijgewerkt, zodat deze de gekoelde houdbaarheidsdatum weergeeft, en de oorspronkelijke houdbaarheidsdatum moet zijn doorgestreept.

Vóór gebruik kunnen de ongeopende injectieflacons maximaal 12 uur bij temperaturen tussen 8 °C en 30 °C worden bewaard.
Ontdooide injectieflacons kunnen bij kamerlichtcondities worden gehanteerd.

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

Afhandeling van temperatuurafwijkingen tijdens gekoelde bewaring

- Stabiliteitsgegevens duiden erop dat de ongeopende injectieflacon geschikt blijft voor gebruik gedurende maximaal 10 weken indien bewaard bij temperaturen van -2 °C tot +2 °C, en binnen de bewaarperiode van 10 weken tussen 2 °C en 8 °C.
- Stabiliteitsgegevens duiden erop dat de injectieflacon maximaal 24 uur kan worden bewaard bij temperaturen van 8 °C tot 30 °C, inclusief de maximaal 12 uur na de eerste keer te zijn aangeprikt.

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

Verdund geneesmiddel

Na verdunning met natriumchlorideoplossing (9 mg/ml; 0,9%) voor injectie zijn chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik aangetoond gedurende 12 uur bij 2 °C tot 30 °C, inclusief een transporttijd van maximaal 6 uur. Vanuit microbiologisch standpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt, tenzij de methode voor verdunning het risico op microbiële verontreiniging uitsluit. Als het niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn bij gebruik de bewaartijden en -condities de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de vriezer bij -90 °C tot -60 °C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.
Tijdens bewaring moet blootstelling aan kamerlicht tot een minimum worden beperkt en moet blootstelling aan direct zonlicht en ultraviolet licht worden vermeden.

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

0,4 ml concentraat voor dispersie in een heldere injectieflacon voor meervoudige dosering (type I-glas) van 2 ml met een stop (synthetisch broombutylrubber) en een kastanjebruine plastic flip-offdop met aluminium verzegeling. Elke injectieflacon bevat 10 doses; zie rubriek 6.6.

Verpakkingsgrootte: 10 injectieflacons

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Instructies voor hanteren vóór gebruik

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 moet door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg worden bereid met een aseptische techniek om de steriliteit van de bereide dispersie te verzekeren.

- **Controleer** of de injectieflacon een **kastanjebruine plastic dop** heeft en of de **productnaam Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 microgram)/dosis concentraat voor dispersie voor injectie** is (zuigelingen en kinderen van 6 maanden tot en met 4 jaar).
- Als de injectieflacon een andere productnaam vermeldt op het etiket, raadpleeg dan de Samenvatting van de productkenmerken voor die formulering.
- Als de injectieflacon bevroren wordt bewaard, moet de inhoud vóór gebruik worden ontdooid. Breng bevroren injectieflacons over naar een omgeving van 2 °C tot 8 °C om te ontdooien; het kan 2 uur duren om een verpakking met 10 injectieflacons te ontdooien. Zorg ervoor dat de injectieflacons vóór gebruik volledig zijn ontdooid.
- Wanneer de injectieflacons naar bewaring bij 2 °C tot 8 °C worden verplaatst, moet de houdbaarheidsdatum op de doos worden bijgewerkt.
- Ongeopende injectieflacons kunnen **maximaal 10 weken bij 2 °C tot 8 °C worden bewaard**; de gedrukte uiterste houdbaarheidsdatum (EXP) mag niet worden overschreden.
- Als alternatief kunnen afzonderlijke, bevroren injectieflacons gedurende 30 minuten bij temperaturen tot 30 °C worden ontdooid.
- Vóór gebruik kan de ongeopende injectieflacon maximaal 12 uur bij een temperatuur tot 30 °C worden bewaard. Ontdooide injectieflacons kunnen bij kamerlichtcondities worden gehanteerd.

Verdunnen

- Laat de ontdooide injectieflacon op kamertemperatuur komen en keer de injectieflacon voorafgaand aan verdunning voorzichtig 10 maal om. Niet schudden.
- Vóór verdunning kan de ontdooide dispersie witte tot gebroken witte, ondoorzichtige, amorfe deeltjes bevatten.
- Verdun het ontdooide vaccin in zijn oorspronkelijke injectieflacon met **2,2 ml natriumchlorideoplossing (9 mg/ml; 0,9%) voor injectie** met behulp van een naald van 21 gauge of dunner en aseptische technieken.
- Maak, alvorens de naald te verwijderen uit de stop van de injectieflacon, de druk in de injectieflacon gelijk door 2,2 ml lucht op te trekken in de lege spuit voor verdunningsmiddel.
- Keer de verdunde dispersie voorzichtig 10 maal om. Niet schudden.
- Het verdunde vaccin moet een witte tot gebroken witte dispersie zijn waarin geen deeltjes zichtbaar zijn. Gebruik het verdunde vaccin niet als er vreemde deeltjes aanwezig zijn of als er sprake is van verkleuring.
- Noteer na verdunning op de injectieflacons de **betreffende datum en het betreffende tijdstip voor weggooien**.
- Bewaar ze **na verdunning** bij 2 °C tot 30 °C en gebruik ze binnen **12 uur**.
- Vries de verdunde dispersie niet in en schud er niet mee. Laat de verdunde dispersie, indien gekoeld, vóór gebruik op kamertemperatuur komen.

Bereiden van doses van 0,2 ml

- Na verdunning bevat de injectieflacon 2,6 ml, waaruit 10 doses van 0,2 ml kunnen worden opgetrokken.
- Reinig op aseptische wijze de stop van de injectieflacon met een antiseptisch doekje voor eenmalig gebruik.
- Trek 0,2 ml Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 op voor zuigelingen en kinderen van 6 maanden tot en met 4 jaar.
  Gebruik **spuiten en/of naalden met een kleine dode ruimte** om 10 doses uit een enkele injectieflacon te kunnen optrekken. De dode ruimte van de combinatie van spuit en naald mag

maximaal 35 microliter zijn. Als standaardspuiten en -naalden worden gebruikt, is er mogelijk niet voldoende volume om tien doses uit een enkele injectieflacon op te trekken.
- Elke dosis moet 0,2 ml vaccin bevatten.
- Gooi de injectieflacon en het overblijvende volume weg als de hoeveelheid vaccin die in de injectieflacon overblijft, geen volledige dosis van 0,2 ml kan opleveren.

Gooi ongebruikt vaccin binnen 12 uur na verdunning weg.

Verwijderen

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

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

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

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

EU/1/20/1528/017

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21 december 2020
Datum van laatste verlenging: 10 oktober 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

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

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

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 microgram/dosis dispersie voor injectie
Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 microgram/dosis dispersie voor injectie in een voorgevulde spuit
COVID-19-mRNA-vaccin

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Dit is een injectieflacon voor eenmalige of meervoudige dosering, of een voorgevulde spuit voor eenmalig gebruik. De injectieflacon voor eenmalige dosering en die voor meervoudige dosering hebben een grijze dop. Niet verdunnen vóór gebruik.

Tabel 1. Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling van Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 microgram/dosis

Productpresentatie	**Container**	**Dosis per container (zie rubriek 4.2 en 6.6)**	**Inhoud per dosis**
Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 microgram/dosis dispersie voor injectie	Injectieflacon voor eenmalige dosering	1 dosis van 0,3 ml	Eén dosis (0,3 ml) bevat 30 microgram raxtozinameran, een COVID-19-mRNA-vaccin (nucleoside-gemodificeerd, ingebed in lipidenanodeeltjes).
	Injectieflacon voor meervoudige dosering (2,25 ml)	6 doses van 0,3 ml	
Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 microgram/dosis dispersie voor injectie in een voorgevulde spuit	Voorgevulde spuit	1 dosis van 0,3 ml	

Raxtozinameran is een enkelstrengs, 5'-*capped* boodschapper-RNA (mRNA), geproduceerd met behulp van een celvrije in-vitrotranscriptie van de overeenkomende DNA-sjablonen, die voor het virale spike-eiwit (S-eiwit) van SARS-CoV-2 coderen (Omicron XBB.1.5).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

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

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 microgram/dosis dispersie voor injectie is geïndiceerd voor actieve immunisatie bij personen van 12 jaar en ouder ter preventie van COVID-19 die wordt veroorzaakt door SARS-CoV-2.

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Personen van 12 jaar en ouder
Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 microgram/dosis wordt intramusculair toegediend als een enkele dosis van 0,3 ml voor personen van 12 jaar en ouder, ongeacht de voorafgaande COVID-19-vaccinatiestatus (zie rubriek 4.4 en 5.1).

Voor personen die eerder zijn gevaccineerd met een COVID-19-vaccin moet Comirnaty Omicron XBB.1.5 ten minste 3 maanden na de meest recente dosis van een COVID-19-vaccin worden toegediend.

Ernstig immuungecompromitteerde personen van 12 jaar en ouder
Bij personen die ernstig immuungecompromitteerd zijn, kunnen aanvullende doses worden toegediend in overeenstemming met de nationale aanbevelingen (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten
Er zijn pediatrische formuleringen beschikbaar voor zuigelingen van 6 maanden en ouder en kinderen jonger dan 12 jaar. Raadpleeg voor details de Samenvatting van de productkenmerken voor andere formuleringen.

De veiligheid en werkzaamheid van het vaccin bij zuigelingen jonger dan 6 maanden zijn nog niet vastgesteld.

Oudere patiënten
Bij oudere personen ≥ 65 jaar is een aanpassing van de dosis niet noodzakelijk.

Wijze van toediening

Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 microgram/dosis dispersie voor injectie moet intramusculair worden toegediend (zie rubriek 6.6). Niet verdunnen vóór gebruik.

De plaats is bij voorkeur de deltaspier van de bovenarm.

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

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

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

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

Injectieflacons voor eenmalige dosering
De injectieflacons van Comirnaty Omicron XBB.1.5 voor eenmalige dosering bevatten 1 vaccindosis van 0,3 ml.
- Een enkele dosis van 0,3 ml Comirnaty Omicron XBB.1.5 moet worden opgetrokken.
- De injectieflacon en het overblijvende volume moeten worden weggegooid.
- Overblijvend vaccin van meerdere injectieflacons mag niet worden samengevoegd.

Injectieflacons voor meervoudige dosering
De injectieflacons van Comirnaty Omicron XBB.1.5 voor meervoudige dosering bevatten 6 vaccindoses van 0,3 ml. Om 6 doses uit een enkele injectieflacon te kunnen optrekken, moeten spuiten en/of naalden met een kleine dode ruimte worden gebruikt. De dode ruimte van de combinatie van spuit en naald mag maximaal 35 microliter zijn. Als standaardspuiten en -naalden worden gebruikt, is er mogelijk niet voldoende volume om een zesde dosis uit een enkele injectieflacon op te trekken. Ongeacht het type spuit en naald:

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

Voorgevulde spuiten

- Elke voorgevulde spuit voor eenmalig gebruik van Comirnaty Omicron XBB.1.5 bevat 1 dosis van 0,3 ml vaccin.
- Bevestig een naald die geschikt is voor intramusculaire injectie en dien het volledige volume toe.

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

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

Algemene aanbevelingen

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

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

Myocarditis en pericarditis
Er is een verhoogd risico op myocarditis en pericarditis na vaccinatie met Comirnaty. Deze aandoeningen kunnen binnen enkele dagen na vaccinatie optreden en deden zich voornamelijk voor binnen 14 dagen. Ze werden vaker waargenomen na de tweede vaccinatie, en vaker bij jongens en jonge mannen (zie rubriek 4.8). De beschikbare gegevens wijzen erop dat de meeste gevallen herstellen. In sommige gevallen was ondersteuning op de intensive care nodig en er zijn fatale gevallen waargenomen.

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg moeten alert zijn op de tekenen en symptomen van myocarditis en pericarditis. Gevaccineerde personen (waaronder ouders of zorgverleners) moeten worden geïnstrueerd om onmiddellijk medische hulp in te roepen indien zij symptomen ontwikkelen die wijzen op myocarditis of pericarditis zoals (acute en aanhoudende) pijn op de borst, kortademigheid of hartkloppingen na vaccinatie.

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg moeten de richtlijnen en/of specialisten raadplegen om deze aandoening te diagnosticeren en te behandelen.

Angstgerelateerde reacties
Angstgerelateerde reacties, waaronder vasovagale reacties (syncope), hyperventilatie of stressgerelateerde reacties (bijvoorbeeld duizeligheid, hartkloppingen, versnelde hartslag, veranderingen in bloeddruk, paresthesie, hypo-esthesie en zweten), kunnen zich in verband met het vaccinatieproces zelf voordoen. Stressgerelateerde reacties zijn tijdelijk van aard en verdwijnen vanzelf. Personen moeten worden geadviseerd dat ze de vaccinatieverlener van de symptomen op de hoogte moeten stellen voor evaluatie. Het is belangrijk dat voorzorgen worden genomen om letsel als gevolg van flauwvallen te voorkomen.

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

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

Immuungecompromitteerde personen
De werkzaamheid en veiligheid van het vaccin zijn niet beoordeeld bij immuungecompromitteerde personen, waaronder personen die met immunosuppressiva worden behandeld. De werkzaamheid van Comirnaty Omicron XBB.1.5 kan minder zijn bij immuungecompromitteerde personen.

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

Beperkingen van de effectiviteit van het vaccin
Zoals met alle vaccins is het mogelijk dat een vaccinatie met Comirnaty Omicron XBB.1.5 niet bij alle gevaccineerden bescherming biedt. Personen zijn mogelijk pas 7 dagen na hun vaccinatie volledig beschermd.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Comirnaty Omicron XBB.1.5 kan gelijktijdig met een seizoensgriepvaccin worden toegediend.

Verschillende injecteerbare vaccins moeten op verschillende injectieplaatsen worden gegeven.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn nog geen gegevens beschikbaar over het gebruik van Comirnaty XBB.1.5 tijdens de zwangerschap.

Uit een grote hoeveelheid observationele gegevens over zwangere vrouwen die tijdens het tweede en derde trimester gevaccineerd zijn met het aanvankelijk goedgekeurde Comirnaty-vaccin blijkt echter geen toegenomen aantal negatieve zwangerschapsuitkomsten. Hoewel op dit moment gegevens over zwangerschapsuitkomsten na vaccinatie in het eerste trimester beperkt zijn, is er geen verhoogd risico op een miskraam waargenomen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten voor de zwangerschap, de ontwikkeling van het embryo/de foetus, de bevalling of postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3). Op basis van gegevens die beschikbaar zijn over andere vaccinvarianten kan Comirnaty Omicron XBB.1.5 tijdens de zwangerschap worden gebruikt.

Borstvoeding

Er zijn nog geen gegevens beschikbaar over het gebruik van Comirnaty Omicron XBB.1.5 tijdens borstvoeding.

Er worden echter geen effecten op met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen verwacht aangezien de systemische blootstelling van de borstvoeding gevende vrouw aan het vaccin verwaarloosbaar is. Observationele gegevens over vrouwen die borstvoeding gaven na vaccinatie met het aanvankelijk goedgekeurde Comirnaty-vaccin wezen niet op een risico op negatieve effecten bij met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen. Comirnaty Omicron XBB.1.5 kan tijdens borstvoeding worden gebruikt.

Vruchtbaarheid

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

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

Comirnaty Omicron XBB.1.5 heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Bepaalde bijwerkingen die in rubriek 4.8 worden vermeld, kunnen echter tijdelijk een invloed hebben op de rijvaardigheid of op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De veiligheid van Comirnaty Omicron XBB.1.5 is afgeleid van veiligheidsgegevens van de vorige Comirnaty-vaccins.

Comirnaty 30 mcg
Deelnemers van 16 jaar en ouder – na 2 doses
In onderzoek 2 kregen in totaal 22.026 deelnemers van 16 jaar of ouder ten minste 1 dosis van het aanvankelijk goedgekeurde Comirnaty-vaccin en kregen in totaal 22.021 deelnemers van 16 jaar of ouder een placebo (waaronder respectievelijk 138 en 145 adolescenten van 16 en 17 jaar oud in de vaccingroep en de placebogroep). In totaal kregen 20.519 deelnemers van 16 jaar of ouder 2 doses Comirnaty.

Op het moment van de analyse van onderzoek 2, met de afsluitende datum van 13 maart 2021 voor de gegevens van de placebogecontroleerde, geblindeerde follow-upperiode tot en met de datum van opheffen van de blindering voor de deelnemers, werden in totaal 25.651 (58,2%) deelnemers (13.031 Comirnaty en 12.620 placebo) van 16 jaar en ouder gedurende ≥ 4 maanden na de tweede dosis gevolgd. Deze analyse omvatte in totaal 15.111 (7.704 Comirnaty en 7.407 placebo) deelnemers van 16 tot en met 55 jaar oud en in totaal 10.540 (5.327 Comirnaty en 5.213 placebo) deelnemers van 56 jaar en ouder.

De meest frequent voorkomende bijwerkingen bij deelnemers van 16 jaar en ouder die 2 doses hadden gekregen, waren injectieplaatspijn (> 80%), vermoeidheid (> 60%), hoofdpijn (> 50%), myalgie (> 40%), koude rillingen (> 30%), artralgie (> 20%), pyrexie en zwelling van injectieplaats (> 10%); ze waren doorgaans licht of matig intens en verdwenen binnen een paar dagen na vaccinatie. Een iets lagere frequentie van reactogeniciteitsvoorvallen ging gepaard met een hogere leeftijd.

Het veiligheidsprofiel bij 545 deelnemers van 16 jaar en ouder die Comirnaty kregen en seropositief waren voor SARS-CoV-2 in de uitgangssituatie was vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel dat is waargenomen bij de algemene populatie.

Adolescenten van 12 tot 15 jaar – na 2 doses
In een analyse van langetermijn-veiligheidsfollow-up in onderzoek 2 waren 2.260 adolescenten (1.131 Comirnaty en 1.129 placebo) 12 tot 15 jaar oud. Van hen werden 1.559 adolescenten (786 Comirnaty en 773 placebo) gevolgd gedurende ≥ 4 maanden na de tweede dosis Comirnaty.

Het algemene veiligheidsprofiel van Comirnaty bij adolescenten van 12 tot 15 jaar was vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel dat is waargenomen bij deelnemers van 16 jaar en ouder. De meest frequent voorkomende bijwerkingen bij adolescenten van 12 tot 15 jaar die 2 doses hadden gekregen, waren injectieplaatspijn (> 90%), vermoeidheid en hoofdpijn (> 70%), myalgie en koude rillingen (> 40%), artralgie en pyrexie (> 20%).

Deelnemers van 12 jaar en ouder – na een boosterdosis
Een subgroep van deelnemers van fase 2/3-onderzoek 2 met daarin 306 volwassenen van 18 tot 55 jaar oud, die de oorspronkelijke kuur van 2 doses Comirnaty hadden voltooid, kregen ongeveer 6 maanden (bereik van 4,8 tot 8,0 maanden) na toediening van dosis 2 een boosterdosis van Comirnaty. Voor deelnemers die een boosterdosis kregen, bedroeg de mediane follow-upperiode in het algemeen 8,3 maanden (bereik: 1,1 tot 8,5 maanden) en voor 301 deelnemers bedroeg de follow-upperiode ≥ 6 maanden na de boosterdosis tot de afsluitende datum (22 november 2021).

Het algemene veiligheidsprofiel voor de boosterdosis was vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel waargenomen na 2 doses. De meest frequent voorkomende bijwerkingen bij deelnemers van 18 tot 55 jaar oud waren injectieplaatspijn (> 80%), vermoeidheid (> 60%), hoofdpijn (> 40%), myalgie (> 30%), koude rillingen en artralgie (> 20%).

In onderzoek 4, een placebogecontroleerd boosteronderzoek, kregen deelnemers van 16 jaar en ouder die uit onderzoek 2 werden gerekruteerd ten minste 6 maanden na de tweede dosis Comirnaty een boosterdosis van Comirnaty (5.081 deelnemers) of placebo (5.044 deelnemers). Voor deelnemers die een boosterdosis kregen, bedroeg de mediane follow-upperiode in het algemeen 2,8 maanden (bereik: 0,3 tot 7,5 maanden) na de boosterdosis in de geblindeerde, placebogecontroleerde follow-upperiode tot de afsluitende datum (8 februari 2022). Van deze deelnemers werden 1.281 deelnemers (895 Comirnaty en 386 placebo) gevolgd gedurende ≥ 4 maanden na de boosterdosis van Comirnaty. Er werden geen nieuwe bijwerkingen van Comirnaty vastgesteld.

Een subgroep van deelnemers van fase 2/3-onderzoek 2 met daarin 825 adolescenten van 12 tot 15 jaar oud, die de oorspronkelijke kuur van 2 doses Comirnaty hadden voltooid, kregen ongeveer 11,2 maanden (bereik van 6,3 tot 20,1 maanden) na toediening van dosis 2 een boosterdosis van Comirnaty. Voor deelnemers die een boosterdosis kregen, bedroeg de mediane follow-upperiode in het algemeen 9,5 maanden (bereik: 1,5 tot 10,7 maanden) op basis van de gegevens tot en met de afsluitende datum (3 november 2022). Er werden geen nieuwe bijwerkingen van Comirnaty vastgesteld.

Deelnemers van 12 jaar en ouder – na daaropvolgende boosterdoses
De veiligheid van een boosterdosis van Comirnaty bij deelnemers van 12 jaar en ouder is afgeleid van veiligheidsgegevens van onderzoeken met een boosterdosis van Comirnaty bij deelnemers van 18 jaar en ouder.

Een subgroep van 325 volwassenen van 18 tot ≤ 55 jaar die 3 doses van Comirnaty hadden voltooid, kreeg 90 tot 180 dagen na toediening van dosis 3 een boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty. Deelnemers die een boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty kregen, werden gedurende een mediane periode van 1,4 maanden gevolgd tot en met de afsluitende datum van 11 maart 2022 voor de gegevens. De meest frequent voorkomende bijwerkingen bij deze deelnemers waren injectieplaatspijn (> 70%), vermoeidheid (> 60%), hoofdpijn (> 40%), myalgie en koude rillingen (> 20%), en artralgie (> 10%).

In een subgroep van onderzoek 4 (fase 3) kregen 305 volwassenen > 55 jaar die 3 doses van Comirnaty hadden voltooid, 5 tot 12 maanden na toediening van dosis 3 een boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty. Deelnemers die een boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty kregen,

werden gedurende een mediane periode van ten minste 1,7 maanden gevolgd tot en met de afsluitende datum van 16 mei 2022 voor de gegevens. Het algemene veiligheidsprofiel voor de boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty was vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel waargenomen na de boosterdosis (derde dosis) van Comirnaty. De meest frequent voorkomende bijwerkingen bij deelnemers > 55 jaar waren injectieplaatspijn (> 60%), vermoeidheid (> 40%), hoofdpijn (> 20%), myalgie en koude rillingen (> 10%).

Boosterdosis na primaire vaccinatie met een ander goedgekeurd COVID-19-vaccin
In 5 onafhankelijke onderzoeken naar het gebruik van een boosterdosis van Comirnaty bij personen die de primaire vaccinatie hadden voltooid met een ander goedgekeurd COVID-19-vaccin (heterologe boosterdosis), werden geen nieuwe veiligheidsproblemen vastgesteld (zie rubriek 5.1).

Voor Omicron aangepast Comirnaty
Deelnemers van 12 jaar en ouder – na een boosterdosis van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (vierde dosis)
In een subgroep van onderzoek 5 (fase 2/3) kregen 107 deelnemers van 12 tot en met 17 jaar, 313 deelnemers van 18 tot en met 55 jaar en 306 deelnemers van 56 jaar en ouder die 3 doses van Comirnaty hadden voltooid, een boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 microgram) 5,4 tot 16,9 maanden na toediening van dosis 3. Deelnemers die een boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 kregen, werden gedurende een mediane periode van ten minste 1,5 maanden gevolgd.

Het algemene veiligheidsprofiel voor de boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 was vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel waargenomen na 3 doses. De meest frequent voorkomende bijwerkingen bij deelnemers van 12 jaar en ouder waren injectieplaatspijn (> 60%), vermoeidheid (> 50%), hoofdpijn (> 40%), spierpijn (> 20%), koude rillingen (> 10%) en gewrichtspijn (> 10%).

Lijst in tabelvorm van bijwerkingen afkomstig van klinische onderzoeken met Comirnaty en Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 en van ervaring met Comirnaty na verlening van de handelsvergunning bij personen van 12 jaar en ouder

Bijwerkingen die zijn waargenomen tijdens klinische onderzoeken worden hieronder vermeld overeenkomstig de volgende frequentiecategorieën: zeer vaak (≥1/10), vaak (≥1/100, <1/10), soms (≥1/1.000, <1/100), zelden (≥1/10.000, <1/1.000), zeer zelden (<1/10.000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 2. Bijwerkingen van Comirnaty en Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 in klinische onderzoeken en bij ervaring met Comirnaty na verlening van de handelsvergunning bij personen van 12 jaar en ouder

Systeem/orgaanklasse	**Frequentie**	**Bijwerkingen**
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Vaak	Lymfadenopathie[a]
Immuunsysteemaandoeningen	Soms	Overgevoeligheidsreacties (bijv. rash, pruritus, urticaria[b], angio-oedeem[b])
	Niet bekend	Anafylaxie
Voedings- en stofwisselings-stoornissen	Soms	Verminderde eetlust
Psychische stoornissen	Soms	Insomnia
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Hoofdpijn
	Soms	Duizeligheid[d]; lethargie
	Zelden	Acute perifere gelaatsparalyse[c]
	Niet bekend	Paresthesie[d]; hypo-esthesie[d]
Hartaandoeningen	Zeer zelden	Myocarditis[d]; pericarditis[d]
Maagdarmstelselaandoeningen	Zeer vaak	Diarree[d]
	Vaak	Nausea; braken[d]
Huid- en onderhuidaandoeningen	Soms	Hyperhidrose; nachtzweten

	Niet bekend	Erythema multiforme[d]
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Zeer vaak	Artralgie; myalgie
	Soms	Pijn in extremiteit[e]
Voortplantings-stelsel- en borstaandoeningen	Niet bekend	Hevige menstruele bloedingen[h]
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Injectieplaatspijn; vermoeidheid; koude rillingen; pyrexie[f]; zwelling van injectieplaats
	Vaak	Injectieplaatsroodheid
	Soms	Asthenie; malaise; injectieplaats-pruritus
	Niet bekend	Uitgebreide zwelling van de gevaccineerde ledemaat[d]; zwelling van het gezicht[g]

a. Bij deelnemers van 5 jaar en ouder werd een hogere frequentie van lymfadenopathie gemeld na een boosterdosis (≤ 2,8%) dan na een primaire dosis (≤ 0,9%) van het vaccin.
b. De frequentiecategorie voor urticaria en angio-oedeem is ‘zelden’.
c. Gedurende de follow-upperiode voor de veiligheid van het klinische onderzoek tot 14 november 2020 is acute perifere gelaatsparalyse (of verlamming) gemeld door vier deelnemers in de groep met het COVID-19-mRNA-vaccin. De gelaatsparalyse startte op dag 37 na dosis 1 (die deelnemer kreeg dosis 2 niet) en op dag 3, 9 en 48 na dosis 2. Er zijn geen gevallen van acute perifere gelaatsparalyse (of verlamming) gemeld in de placebogroep.
d. Bijwerkingen vastgesteld na verlening van de handelsvergunning.
e. Verwijst naar de gevaccineerde arm.
f. Een hogere frequentie van pyrexie is waargenomen na de tweede dosis in vergelijking met de eerste dosis.
g. In de postmarketingfase is melding gemaakt van zwelling van het gezicht bij personen die het vaccin toegediend kregen die eerder huidvullers (‘fillers’) hebben gebruikt.
h. De meeste gevallen bleken niet ernstig en tijdelijk van aard te zijn.

Veiligheid bij gelijktijdige toediening van vaccins

In onderzoek 8, een fase III-onderzoek, werden deelnemers van 18 tot en met 64 jaar oud die Comirnaty gelijktijdig toegediend kregen met een vierwaardig geïnactiveerd seizoensgriepvaccin (*seasonal inactivated influenza vaccine*, SIIV), 1 maand later gevolgd door placebo, vergeleken met deelnemers die een geïnactiveerd griepvaccin met placebo kregen, 1 maand later gevolgd door alleen Comirnaty (n=553 tot 564 deelnemers in elke groep). Voorvallen van reactogeniciteit werden vaker gemeld door deelnemers die Comirnaty gelijktijdig met vierwaardig SIIV toegediend kregen dan door deelnemers die alleen Comirnaty kregen, maar over het geheel genomen waren de voorvallen van reactogeniciteit voornamelijk licht tot matig van ernst. De vaakst gemelde bijwerkingen in de groep met gelijktijdige toediening en na alleen Comirnaty waren injectieplaatspijn (respectievelijk 86,2% en 84,4%), vermoeidheid (respectievelijk 64,0% en 50,8%) en hoofdpijn (respectievelijk 47,2% en 37,8%).

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Myocarditis en pericarditis
Het verhoogde risico op myocarditis na vaccinatie met Comirnaty is het grootst bij jongens en jonge mannen (zie rubriek 4.4).

In twee grote Europese farmaco-epidemiologische studies werd het extra risico bij jongens en jonge mannen na de tweede dosis Comirnaty geraamd. Uit één studie bleek dat er bij mannen van 12-29 jaar in een periode van 7 dagen na de tweede dosis ongeveer 0,265 (95%-BI 0,255 - 0,275) meer gevallen van myocarditis per 10.000 personen optraden dan bij niet-blootgestelde personen. In een andere studie traden er bij mannen van 16-24 jaar in een periode van 28 dagen na de tweede dosis 0,56 (95%-BI 0,37 - 0,74) meer gevallen van myocarditis per 10.000 personen op dan bij niet-blootgestelde personen.

Beperkte gegevens duiden erop dat het risico op myocarditis en pericarditis na vaccinatie met Comirnaty bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar lager is dan bij de leeftijd van 12 tot en met 17 jaar.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

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

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: vaccins, virale vaccins, ATC-code: J07BN01

Werkingsmechanisme

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

Werkzaamheid

Voor Omicron aangepast Comirnaty
Immunogeniciteit bij deelnemers van 12 jaar en ouder – na de boosterdosis (vierde dosis)
In een analyse van een subgroep van onderzoek 5 kregen 105 deelnemers van 12 tot en met 17 jaar, 297 deelnemers van 18 tot en met 55 jaar en 286 deelnemers van 56 jaar en ouder die eerder een primaire reeks van 2 doses en een boosterdosis van Comirnaty hadden gekregen, een boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. Bij deelnemers van 12 tot en met 17 jaar, 18 tot en met 55 jaar en 56 jaar en ouder was respectievelijk 75,2%, 71,7% en 61,5% positief voor SARS-CoV-2 bij de uitgangssituatie.

Analyses van 50% neutraliserende antistoftiters (NT50) tegen Omicron BA.4-5 en tegen een referentiestam bij deelnemers van 56 jaar en ouder die een boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 kregen in onderzoek 5, vergeleken met een subgroep van deelnemers van onderzoek 4 die een boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty kregen, toonden superioriteit aan van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 ten opzichte van Comirnaty op basis van geometrisch gemiddelde ratio (GMR), niet-inferioriteit op basis van verschil in percentages voor serologische respons met betrekking tot een respons tegen Omicron BA.4-5 en niet-inferioriteit van immuunrespons tegen de referentiestam op basis van GMR (tabel 3).

Analyses van NT50 tegen Omicron BA.4/BA.5 bij deelnemers van 18 tot en met 55 jaar, vergeleken met deelnemers van 56 jaar en ouder, die een boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 kregen in onderzoek 5 toonden niet-inferioriteit aan van respons tegen Omicron BA.4-5 bij deelnemers van 18 tot en met 55 jaar, vergeleken met deelnemers van 56 jaar en ouder, voor zowel GMR als verschil in percentages voor serologische respons (tabel 3).

Het onderzoek beoordeelde ook het niveau van NT50 van de stam tegen Omicron BA.4-5 SARS-CoV-2 en de referentiestam vóór vaccinatie en 1 maand na vaccinatie bij deelnemers die een boosterdosis (vierde dosis) kregen (tabel 4).

Tabel 3. GMT's (NT50) voor SARS-CoV-2 en verschil in percentages van deelnemers met serologische respons 1 maand na de vaccinatiekuur – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 van onderzoek 5 en Comirnaty van subgroep van onderzoek 4 – deelnemers met en zonder bewijs van SARS-CoV-2-infectie – evalueerbare immunogeniciteitspopulatie

GMT's (NT50) voor SARS-CoV-2 1 maand na de vaccinatiekuur								
	Onderzoek 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				**Subgroep van onderzoek 4 Comirnaty**		**Vergelijking leeftijdsgroep**	**Vergelijking vaccingroep**
	18 tot en met 55 jaar		**56 jaar en ouder**		**56 jaar en ouder**		**Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 18 tot en met 55 jaar/≥ 56 jaar**	**≥ 56 jaar Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 /Comirnaty**
Neutralisatietest voor SARS-CoV-2	**n[a]**	**GMT[c] (95%-BI[c])**	**n[a]**	**GMT[b] (95%-BI[b])**	**n[a]**	**GMT[b] (95%-BI[b])**	**GMR[c] (95%-BI[c])**	**GMR[c] (95%-BI[c])**
Omicron BA.4-5 - NT50 (titer)[d]	297	4.455,9 (3.851,7; 5.154,8)	284	4.158,1 (3.554,8; 4.863,8)	282	938,9 (802,3; 1.098,8)	0,98 (0,83; 1,16)[e]	2,91 (2,45; 3,44)[f]
Referentiestam – NT50 (titer)[d]	-	-	286	16.250,1 (14.499,2; 18.212,4)	289	10.415,5 (9.366,7; 11.581,8)	-	1,38 (1,22; 1,56)[g]
Verschil in percentages van deelnemers met serologische respons 1 maand na de vaccinatiekuur								
	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				**Subgroep van onderzoek 4 Comirnaty**		**Vergelijking leeftijdsgroep**	**Vergelijking vaccingroep ≥ 56 jaar**
	18 tot en met 55 jaar		**56 jaar en ouder**		**56 jaar en ouder**		**Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 18 tot en met 55 jaar/≥ 56 jaar**	**Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 /Comirnaty**
Neutralisatietest voor SARS-CoV-2	**N[h]**	**n[i] (%) (95%-BI[k])**	**N[h]**	**n[i] (%) (95%-BI[k])**	**N[h]**	**n[i] (%) (95%-BI[j])**	**Verschil[k] (95%-BI[l])**	**Verschil[k] (95%-BI[l])**
Omicron BA.4-5 - NT50 (titer)[d]	294	180 (61,2) (55,4; 66,8)	282	188 (66,7) (60,8; 72,1)	273	127 (46,5) (40,5; 52,6)	-3,03 (-9,68; 3,63)[m]	26,77 (19,59; 33,95)[n]

Afkortingen: BI = betrouwbaarheidsinterval; GMR = geometrisch gemiddelde ratio; GMT = geometrisch gemiddelde titer; LLOQ = *lower limit of quantitation* (onderste grens van kwantificatie); LS = *least squares* (kleinste kwadraten); NT50 = 50% neutraliserende titer; SARS-CoV-2 = *severe acute respiratory syndrome*-coronavirus 2.
Opmerking: Serologische respons wordt gedefinieerd als het bereiken van een ≥ 4-voudige stijging ten opzichte van de uitgangssituatie. Als de meting in de uitgangssituatie lager is dan de LLOQ, wordt een testresultaat van ≥ 4 × LLOQ na vaccinatie beschouwd als een serologische respons

a. n = aantal deelnemers met geldige en vastgestelde testresultaten voor de gespecificeerde test bij het vermelde tijdpunt voor bloedafname.
b. GMT's en 2-zijdige 95%-BI's zijn berekend door middel van de machtsverheffing van de gemiddelde logaritme van de titers en de overeenkomstige BI's (gebaseerd op de t-distributie van Student). Testresultaten lager dan de LLOQ werden vastgelegd op 0,5 × LLOQ.
c. GMR's en 2-zijdige 95%-BI's zijn berekend door middel van machtsverheffing van het verschil van LS-gemiddelden en de overeenkomstige BI's op basis van de analyse van logaritmisch getransformeerde neutraliserende titers met gebruikmaking van een model van lineaire regressie met de termen neutraliserende titer in de uitgangssituatie (logaritmische schaal) en vaccingroep of leeftijdsgroep.
d. NT50 voor SARS-CoV-2 zijn bepaald met gebruikmaking van een gevalideerd testplatform met 384 wells (oorspronkelijke stam [USA-WA1/2020, geïsoleerd in januari 2020] en Omicron B.1.1.529 subvariant BA.4/BA.5).
e. Niet-inferioriteit wordt verklaard als de onderste grens van het 2-zijdige 95%-BI voor de GMR groter is dan 0,67.
f. Superioriteit wordt verklaard als de onderste grens van het 2-zijdige 95%-BI voor de GMR groter is dan 1.
g. Niet-inferioriteit wordt verklaard als de onderste grens van het 2-zijdige 95%-BI voor de GMR groter is dan 0,67 en de puntschatting van de GMR ≥ 0,8 is.
h. N = aantal deelnemers met geldige en vastgestelde testresultaten voor de gespecificeerde test op zowel het tijdpunt vóór vaccinatie als het vermelde tijdpunt voor bloedafname. Deze waarde is de noemer voor de procentuele berekening.
i. n = aantal deelnemers met serologische respons voor de vermelde test op het vermelde tijdpunt voor bloedafname.
j. Exact 2-zijdig BI, gebaseerd op de Clopper-Pearson-methode.
k. Verschil in aantallen, uitgedrukt in procenten.
l. 2-zijdig BI gebaseerd op de Miettinen-Nurminen-methode, gestratificeerd volgens categorie van neutraliserende titer bij de uitgangssituatie (< mediaan, ≥ mediaan) voor het verschil in aantallen. De mediaan van neutraliserende titers bij de uitgangssituatie werd berekend op basis van de gebundelde gegevens in 2 vergelijkende groepen.
m. Niet-inferioriteit wordt verklaard als de onderste grens van het 2-zijdige 95%-BI voor het verschil in percentages van deelnemers met serologische respons >- 10% is.
n. Niet-inferioriteit wordt verklaard als de onderste grens van het 2-zijdige 95%-BI voor het verschil in percentages van deelnemers met serologische respons >- 5% is.

Tabel 4. Geometrisch gemiddelde titers – subgroepen met Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 van onderzoek 5 – vóór en 1 maand na een boosterdosis (vierde dosis) – deelnemers van 12 jaar en ouder – met of zonder bewijs van infectie – evalueerbare immunogeniciteitspopulatie

Neutralisatietest voor SARS-CoV-2	**Tijdpunt voor bloedafname**	**Comirnaty Original/Omicron BA.4-5**					
		12 tot en met 17 jaar		**18 tot en met 55 jaar**		**56 jaar en ouder**	
		n[b]	**GMT[c] (95%-BI[c])**	**n[b]**	**GMT[c] (95%-BI[c])**	**n[b]**	**GMT[c] (95%-BI[c])**
Omicron BA.4-5 - NT50 (titer)[d]	Vóór vaccinatie	104	1.105,8 (835,1; 1.464,3)	294	569,6 (471,4; 688,2)	284	458,2 (365,2; 574,8)
	1 maand	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)
Referentiestam – NT50 (titer)[d]	Vóór vaccinatie	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 maand	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)

Afkortingen: BI = betrouwbaarheidsinterval; GMT = geometrisch gemiddelde titer; LLOQ = *lower limit of quantitation* (onderste grens van kwantificatie); NT50 = 50% neutraliserende titer; SARS-CoV-2 = *severe acute respiratory syndrome*-coronavirus 2.
a. In het protocol gespecificeerd tijdpunt voor bloedafname.
b. n = aantal deelnemers met geldige en vastgestelde testresultaten voor de gespecificeerde test bij het vermelde tijdpunt voor bloedafname.
c. GMT's en 2-zijdige 95%-BI's zijn berekend door middel van de machtsverheffing van de gemiddelde

logaritme van de titers en de overeenkomstige BI's (gebaseerd op de t-distributie van Student). Testresultaten lager dan de LLOQ werden vastgelegd op 0,5 × LLOQ.

d. NT50 voor SARS-CoV-2 zijn bepaald met gebruikmaking van een gevalideerd testplatform met 384 wells (oorspronkelijke stam [USA-WA1/2020, geïsoleerd in januari 2020] en Omicron B.1.1.529 subvariant BA.4-5).

Comirnaty 30 mcg

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

Werkzaamheid bij deelnemers van 16 jaar en ouder – na 2 doses

In het fase 2/3-deel van onderzoek 2 werden, op basis van gegevens die zijn verzameld tot en met 14 november 2020, ongeveer 44.000 deelnemers in gelijke mate gerandomiseerd; ze moesten 2 doses van het aanvankelijk goedgekeurde COVID-19-mRNA-vaccin of een placebo krijgen. De werkzaamheidsanalyses omvatten deelnemers die hun tweede vaccinatie binnen 19 tot 42 dagen na hun eerste vaccinatie kregen. De meerderheid (93,1%) van de gevaccineerden kreeg de tweede dosis 19 dagen tot 23 dagen na dosis 1. Volgens de planning worden de deelnemers gedurende maximaal 24 maanden na dosis 2 gevolgd, voor beoordelingen van de veiligheid en werkzaamheid tegen COVID-19. In het klinische onderzoek moesten de deelnemers een minimale tussenperiode van 14 dagen vóór en na toediening van een influenzavaccin in acht nemen om ofwel placebo of het COVID-19-mRNA-vaccin te krijgen. In het klinische onderzoek moesten de deelnemers een minimale tussenperiode van 60 dagen vóór en na ontvangst van bloed-/plasmaproducten of immunoglobulinen in acht nemen gedurende het gehele onderzoek en tot voltooiing ervan om ofwel placebo of het COVID-19-mRNA-vaccin te krijgen.

De populatie voor de analyse van het primaire werkzaamheidseindpunt bestond uit 36.621 deelnemers van 12 jaar en ouder (18.242 in de groep met het COVID-19-mRNA-vaccin en 18.379 in de placebogroep) voor wie er geen bewijzen waren voor een eerdere infectie met SARS-CoV-2 tot en met 7 dagen na de tweede dosis.
Verder waren 134 deelnemers 16 tot en met 17 jaar oud (66 in de groep met het COVID-19-mRNA-vaccin en 68 in de placebogroep) en waren 1.616 deelnemers 75 jaar en ouder (804 in de groep met het COVID-19-mRNA-vaccin en 812 in de placebogroep).

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

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

Informatie over de werkzaamheid van het vaccin wordt gegeven in tabel 5.

Tabel 5. Werkzaamheid van het vaccin – eerste optreden van COVID-19 vanaf 7 dagen na dosis 2, volgens leeftijdssubgroep – deelnemers zonder bewijs van infectie vóór 7 dagen na dosis 2 – evalueerbare populatie voor werkzaamheid (7 dagen)

Eerste optreden van COVID-19 vanaf 7 dagen na dosis 2 bij deelnemers zonder bewijs van eerdere SARS-CoV-2-infectie*			
Subgroep	**COVID-19-mRNA-vaccin N[a] = 18.198 Gevallen n1[b] Bewakingsperiode[c] (n2[d])**	**Placebo N[a] = 18.325 Gevallen n1[b] Bewakingsperiode[c] (n2[d])**	**Werkzaamheid van vaccin % (95%-BI)[e]**
Alle deelnemers	8 2,214 (17.411)	162 2,222 (17.511)	95,0 (90,0; 97,9)
16 tot en met 64 jaar	7 1,706 (13.549)	143 1,710 (13.618)	95,1 (89,6; 98,1)
65 jaar en ouder	1 0,508 (3.848)	19 0,511 (3.880)	94,7 (66,7; 99,9)
65 tot en met 74 jaar	1 0,406 (3.074)	14 0,406 (3.095)	92,9 (53,1; 99,8)
75 jaar en ouder	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1; 100,0)

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

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

a. N = aantal deelnemers in de gespecificeerde groep.
b. n1 = aantal deelnemers die voldoen aan de definitie voor het eindpunt.
c. Totale bewakingsperiode in 1.000 persoonsjaren voor het gegeven eindpunt voor alle deelnemers binnen elke groep die risico lopen op het eindpunt. De periode voor het verzamelen van gevallen van COVID-19 loopt vanaf 7 dagen na dosis 2 tot het einde van de bewakingsperiode.
d. n2 = aantal deelnemers die risico lopen op het eindpunt.
e. Het tweezijdige betrouwbaarheidsinterval (BI) voor de werkzaamheid van het vaccin is afgeleid op basis van de voor de bewakingsperiode aangepaste Clopper-Pearson-methode. BI niet aangepast voor multipliciteit.

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

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

Bijgewerkte analyses van de werkzaamheid zijn uitgevoerd met aanvullende, bevestigde gevallen van COVID-19 die zijn verzameld tijdens de geblindeerde, placebogecontroleerde follow-up; ze geven bij de populatie voor de werkzaamheid een periode tot 6 maanden na dosis 2 weer.

De bijgewerkte informatie over de werkzaamheid van het vaccin wordt gegeven in tabel 6.

Tabel 6. Werkzaamheid van het vaccin – eerste optreden van COVID-19 vanaf 7 dagen na dosis 2, volgens leeftijdssubgroep – deelnemers zonder bewijs van eerdere SARS-CoV-2-infectie* vóór 7 dagen na dosis 2 – evalueerbare populatie voor werkzaamheid (7 dagen) tijdens de placebogecontroleerde follow-upperiode

Subgroep	COVID-19-mRNA-vaccin Na = 20.998 Gevallen n1b Bewakingsperiodec (n2d)	Placebo Na = 21.096 Gevallen n1b Bewakingsperiodec (n2d)	Werkzaamheid van vaccin % (95%-BIe)
Alle deelnemers[f]	77 6,247 (20.712)	850 6,003 (20.713)	91,3 (89,0; 93,2)
16 tot en met 64 jaar	70 4,859 (15.519)	710 4,654 (15.515)	90,6 (87,9; 92,7)
65 jaar en ouder	7 1,233 (4.192)	124 1,202 (4.226)	94,5 (88,3; 97,8)
65 tot en met 74 jaar	6 0,994 (3.350)	98 0,966 (3.379)	94,1 (86,6; 97,9)
75 jaar en ouder	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

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

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

a. N = aantal deelnemers in de gespecificeerde groep.
b. n1 = aantal deelnemers die voldoen aan de definitie voor het eindpunt.
c. Totale bewakingsperiode in 1.000 persoonsjaren voor het gegeven eindpunt voor alle deelnemers binnen elke groep die risico lopen op het eindpunt. De periode voor het verzamelen van gevallen van COVID-19 loopt vanaf 7 dagen na dosis 2 tot het einde van de bewakingsperiode.
d. n2 = aantal deelnemers die risico lopen op het eindpunt.
e. Het tweezijdige 95%-betrouwbaarheidsinterval (BI) voor de werkzaamheid van het vaccin is afgeleid op basis van de voor de bewakingsperiode aangepaste Clopper-Pearson-methode.
f. Omvatte bevestigde gevallen bij deelnemers van 12 tot en met 15 jaar: 0 in de groep met het COVID-19-mRNA-vaccin; 16 in de placebogroep.

In de periode waarin de variant van het Wuhan-/wildtype en de alfa-variant de belangrijkste stammen waren die circuleerden, bedroeg in de bijgewerkte werkzaamheidsanalyse de werkzaamheid van het COVID-19-mRNA-vaccin voor preventie van het eerste optreden van COVID-19 vanaf 7 dagen na dosis 2, vergeleken met placebo, 91,1% (95%-BI van 88,8% tot 93,0%) bij deelnemers in de evalueerbare populatie voor de werkzaamheid met of zonder bewijs van eerdere infectie met SARS-CoV-2.

Bovendien toonden de bijgewerkte werkzaamheidsanalyses volgens subgroep vergelijkbare puntschattingen voor de werkzaamheid aan voor alle groepen van geslacht, etnische afkomst, geografie en deelnemers met medische comorbiditeiten en obesitas die gepaard gaan met een hoog risico op ernstige COVID-19.

Werkzaamheid tegen ernstige COVID-19
Bijgewerkte werkzaamheidsanalyses van secundaire werkzaamheidseindpunten ondersteunden het voordeel van het COVID-19-mRNA-vaccin voor preventie van ernstige COVID-19.

Vanaf 13 maart 2021 wordt werkzaamheid van het vaccin tegen ernstige COVID-19 uitsluitend gegeven voor deelnemers met of zonder eerdere infectie met SARS-CoV-2 (tabel 7), omdat het aantal gevallen van COVID-19 bij deelnemers zonder eerdere infectie met SARS-CoV-2 hetzelfde was als

dat bij deelnemers met of zonder eerdere infectie met SARS-CoV-2 bij zowel de groep met het COVID-19-mRNA-vaccin als de placebogroep.

Tabel 7. Werkzaamheid van het vaccin – eerste optreden van ernstige COVID-19 bij deelnemers met of zonder eerdere SARS-CoV-2-infectie volgens definitie van de Food and Drug Administration (FDA)* na dosis 1 of vanaf 7 dagen na dosis 2 in de placebogecontroleerde follow-up

	COVID-19-mRNA-vaccin Gevallen n1[a] Bewakingsperiode (n2[b])	**Placebo Gevallen n1[a] Bewakingsperiode (n2[b])**	**Werkzaamheid van vaccin % (95%-BI[c])**
Na dosis 1[d]	1 8,439[e] (22.505)	30 8,288[e] (22.435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 dagen na dosis 2[f]	1 6,522[g] (21.649)	21 6,404[g] (21.730)	95,3 (70,9; 99,9)

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

* Ernstige ziekte van COVID-19 zoals gedefinieerd door de FDA is bevestigde COVID-19 en aanwezigheid van ten minste 1 van de volgende:

- klinische tekenen in rusttoestand die duiden op een ernstige systemische ziekte (ademhalingsritme ≥ 30 ademhalingen per minuut, hartslag ≥ 125 slagen per minuut, zuurstofsaturatie ≤ 93% bij kamerlucht op zeeniveau, of verhouding van partiële druk van arteriële zuurstof ten opzichte van fractionele geïnspireerde zuurstof < 300 mmHg);
- ademhalingsfalen (gedefinieerd als noodzaak van high-flow zuurstof, niet-invasieve beademing, kunstmatige beademing of extracorporele membraanoxygenatie [ECMO]);
- bewijs van shock (systolische bloeddruk < 90 mmHg, diastolische bloeddruk < 60 mmHg of noodzaak van vasopressoren);
- significante acute nier-, lever- of neurologische disfunctie;
- opname op een intensivecareafdeling;
- overlijden.

a. n1 = aantal deelnemers die voldoen aan de definitie voor het eindpunt.
b. n2 = aantal deelnemers die risico lopen op het eindpunt.
c. Het tweezijdige betrouwbaarheidsinterval (BI) voor de werkzaamheid van het vaccin is afgeleid op basis van de voor de bewakingsperiode aangepaste Clopper-Pearson-methode.
d. Werkzaamheid beoordeeld op basis van de gehele beschikbare populatie voor de werkzaamheid van dosis 1 (aangepaste *intention-to-treat*) die bestond uit alle gerandomiseerde deelnemers die ten minste 1 dosis van het onderzoeksmiddel hadden gekregen.
e. Totale bewakingsperiode in 1.000 persoonsjaren voor het gegeven eindpunt voor alle deelnemers binnen elke groep die risico lopen op het eindpunt. De periode voor het verzamelen van gevallen van COVID-19 loopt vanaf dosis 1 tot het einde van de bewakingsperiode.
f. Werkzaamheid beoordeeld op basis van de evalueerbare populatie voor de werkzaamheid (7 dagen) die bestond uit alle in aanmerking komende, gerandomiseerde deelnemers die alle doses van het onderzoeksmiddel hadden gekregen, zoals gerandomiseerd binnen de vooraf vastgelegde marge, en die volgens de clinicus geen andere belangrijke afwijkingen van het protocol hadden.
g. Totale bewakingsperiode in 1.000 persoonsjaren voor het gegeven eindpunt voor alle deelnemers binnen elke groep die risico lopen op het eindpunt. De periode voor het verzamelen van gevallen van COVID-19 loopt vanaf 7 dagen na dosis 2 tot het einde van de bewakingsperiode.

Werkzaamheid en immunogeniciteit bij adolescenten van 12 tot 15 jaar – na 2 doses

In een initiële analyse van onderzoek 2 bij adolescenten van 12 tot 15 jaar (met een mediane follow-upduur van > 2 maanden na dosis 2) zonder bewijs van eerdere infectie waren er geen gevallen bij de 1.005 deelnemers die het vaccin kregen en waren er 16 gevallen van de 978 die placebo kregen. De puntschatting voor de werkzaamheid is 100% (95%-betrouwbaarheidsinterval 75,3; 100,0). Bij deelnemers met of zonder bewijs van eerdere infectie waren er 0 gevallen bij de 1.119 die het vaccin kregen en 18 gevallen bij de 1.110 deelnemers die placebo kregen. Ook dit duidt erop dat de puntschatting voor de werkzaamheid 100% is (95%-betrouwbaarheidsinterval 78,1; 100,0).

De bijgewerkte werkzaamheidsanalyses werden uitgevoerd met aanvullende bevestigde COVID-19-gevallen die waren ontstaan tijdens de geblindeerde, placebogecontroleerde follow-upperiode die liep tot 6 maanden na dosis 2, in de werkzaamheidspopulatie.

In de bijgewerkte werkzaamheidsanalyse van onderzoek 2, bij adolescenten van 12 tot en met 15 jaar zonder tekenen van eerdere infectie, kwamen geen gevallen voor onder de 1.057 deelnemers die het vaccin hadden gekregen en 28 gevallen onder de 1.030 die placebo hadden gekregen. De puntschatting voor de werkzaamheid is 100% (95%-betrouwbaarheidsinterval 86,8; 100,0) in de periode waarin de alfa-variant de belangrijkste stam was die circuleerde. Bij deelnemers met of zonder tekenen van eerdere infectie kwamen 0 gevallen voor onder de 1.119 deelnemers die het vaccin hadden gekregen en 30 gevallen onder de 1.109 deelnemers die placebo hadden gekregen. Dit geeft ook aan dat de puntschatting voor de werkzaamheid 100% is (95%-betrouwbaarheidsinterval 87,5; 100,0).

In onderzoek 2 werd 1 maand na dosis 2 een analyse van neutraliserende titers voor SARS-CoV-2 uitgevoerd bij een willekeurig geselecteerde subgroep van deelnemers voor wie er geen serologisch of virologisch bewijs was van een doorgemaakte SARS-CoV-2-infectie tot en met 1 maand na dosis 2, waarbij de respons bij adolescenten van 12 tot 15 jaar oud (n = 190) werd vergeleken met de respons bij deelnemers van 16 tot 25 jaar oud (n = 170).

De verhouding van de geometrisch gemiddelde titers (GMT) bij de leeftijdsgroep van 12 tot 15 jaar tot de leeftijdsgroep van 16 tot 25 jaar was 1,76, met een 2-zijdig 95%-BI van 1,47 tot 2,10. Daarom is voldaan aan het criterium van de 1,5-voudige niet-inferioriteit aangezien de onderste grens van het 2-zijdig 95%-BI voor de geometrisch gemiddelde ratio (GMR) > 0,67 was.

Immunogeniciteit bij deelnemers van 18 jaar en ouder – na een boosterdosis
De werkzaamheid van een boosterdosis van Comirnaty is gebaseerd op een beoordeling van 50% neutraliserende antistoftiters (NT50) tegen SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020) in onderzoek 2. In dit onderzoek werd de boosterdosis 5 tot 8 maanden (mediaan 7 maanden) na de tweede dosis toegediend. Analyses van NT50 1 maand na de boosterdosis, vergeleken met 1 maand na de primaire reeks bij personen van 18 tot en met 55 jaar oud, die geen serologisch of virologisch bewijs van eerdere SARS-CoV-2-infectie hadden tot en met 1 maand na vaccinatie van de boosterdosis, toonden niet-inferioriteit aan voor zowel geometrisch gemiddelde ratio (GMR) als verschil in percentages voor serologische respons. De serologische respons voor een deelnemer werd gedefinieerd als het bereiken van een ≥ 4-voudige stijging van NT50 ten opzichte van de uitgangssituatie (vóór de primaire reeks). Deze analyses worden samengevat in tabel 8.

Tabel 8. Neutralisatietest voor SARS-CoV-2 – NT50 (titer)[†] (SARS-CoV-2 USA_WA1/2020) – vergelijking van 1 maand na een boosterdosis met 1 maand na de primaire reeks voor GMT en percentage serologische respons – deelnemers van 18 tot en met 55 jaar zonder bewijs van infectie tot 1 maand na de boosterdosis* – evalueerbare immunogeniciteitspopulatie met boosterdosis[±]

	n	1 maand na boosterdosis (95%-BI)	1 maand na primaire reeks (95%-BI)	1 maand na boosterdosis - 1 maand na primaire reeks (97,5%-BI)	Doelstelling bereikt voor niet-inferioriteit (J/N)
Geometrisch gemiddelde 50% neutraliserende titer (GMT[b])	212[a]	2.466,0[b] (2.202,6; 2.760,8)	755,7[b] (663,1; 861,2)	3,26[c] (2,76; 3,86)	J[d]
Percentage serologische respons (%) voor 50% neutraliserende titer[†]	200[e]	199[f] 99,5% (97,2%; 100,0%)	190[f] 95,0% (91,0%; 97,6%)	4,5%[g] (1,0%; 7,9%[h])	J[i]

Afkortingen: BI = betrouwbaarheidsinterval; GMR = geometrisch gemiddelde ratio; GMT = geometrisch gemiddelde titer; LLOQ = *lower limit of quantitation* (onderste grens van kwantificatie); N-bindend = nucleoproteïnebindend voor SARS-CoV-2; NAAT = nucleïnezuuramplificatietest; NT50 = 50% neutraliserende titer; SARS-CoV-2 = *severe acute respiratory syndrome*-coronavirus 2; J/N = ja/nee.

† NT50 voor SARS-CoV-2 werd bepaald met behulp van de *mNeonGreen Virus Microneutralization Assay* voor SARS-CoV-2. De test maakt gebruik van een fluorescent reportervirus afkomstig van de USA_WA1/2020-stam en virusneutralisatie wordt afgelezen op monolagen van Vero-cellen. Het monster met NT50 wordt gedefinieerd als de omgekeerde serumverdunning waarbij 50% van het virus wordt geneutraliseerd.

* Deelnemers die geen serologisch of virologisch bewijs (tot 1 maand na toediening van een boosterdosis van Comirnaty) van eerdere SARS-CoV-2-infectie hadden (d.w.z. [serum-]negatief voor N-bindende antistof en SARS-CoV-2 niet gedetecteerd met behulp van NAAT (neusswab) en bij ieder ongepland bezoek tot 1 maand na de boosterdosis een negatieve NAAT (neusswab) hadden, werden in de analyse opgenomen.

± Alle in aanmerking komende deelnemers, die zoals aanvankelijk gerandomiseerd 2 doses Comirnaty hadden gekregen, waarbij dosis 2 binnen de vooraf vastgelegde marge (binnen 19 tot 42 dagen na dosis 1) werd toegediend, kregen een boosterdosis van Comirnaty, hadden na de boosterdosis ten minste 1 geldig en vastgesteld immunogeniciteitsresultaat op basis van een bloedafname binnen een gepaste marge (binnen 28 tot 42 dagen na de boosterdosis) en hadden volgens de clinicus geen andere belangrijke afwijkingen van het protocol.

a. n = aantal deelnemers met geldige en vastgestelde testresultaten bij beide tijdpunten voor bloedafname binnen de gespecificeerde marge.

b. GMT's en 2-zijdige 95%-BI's zijn berekend door middel van de machtsverheffing van de gemiddelde logaritme van de titers en de overeenkomstige BI's (gebaseerd op de t-distributie van Student). Testresultaten lager dan de LLOQ werden vastgelegd op 0,5 × LLOQ.

c. GMR's en 2-zijdige 97,5%-BI's zijn berekend door de machtsverheffing van de gemiddelde verschillen in de logaritmen van de test en de overeenkomstige BI's (gebaseerd op de t-distributie van Student).

d. Niet-inferioriteit wordt verklaard als de ondergrens van het 2-zijdige 97,5%-BI voor de GMR > 0,67 is en de puntschatting van de GMR ≥ 0,80 is.

e. n = aantal deelnemers met geldige en vastgestelde testresultaten voor de gespecificeerde test bij de uitgangssituatie, 1 maand na dosis 2 en 1 maand na de boosterdosis binnen de gespecificeerde marge. Deze waarden zijn de noemers voor de procentuele berekeningen.

f. Aantal deelnemers met een serologische respons voor de specifieke test op het specifieke tijdpunt voor de toegediende dosis/bloedafname. Exact 2-zijdig BI, gebaseerd op de Clopper-Pearson-methode.

g. Verschil in aantallen, uitgedrukt in procenten (1 maand na de boosterdosis – 1 maand na dosis 2).

h. Aangepast 2-zijdig BI volgens Wald voor het verschil in aantallen, uitgedrukt in procenten.

i. Niet-inferioriteit wordt verklaard als de ondergrens van het 2-zijdige 97,5%-BI voor het procentuele verschil > -10% is.

Relatieve werkzaamheid van het vaccin bij deelnemers van 16 jaar en ouder – na een boosterdosis
Een tussentijdse analyse van de werkzaamheid van onderzoek 4, een placebogecontroleerd boosteronderzoek dat is uitgevoerd met ongeveer 10.000 deelnemers van 16 jaar en ouder die werden gerekruteerd uit onderzoek 2, evalueerde bevestigde gevallen van COVID-19 die werden verzameld vanaf ten minste 7 dagen na vaccinatie met een booster tot en met de afsluitende datum van de gegevens, 5 oktober 2021. Dit vertegenwoordigt een mediane follow-up van 2,5 maanden na een booster. De boosterdosis werd 5 tot 13 maanden (mediaan 11 maanden) na de tweede dosis toegediend. De werkzaamheid van het vaccin bij een boosterdosis van Comirnaty na de primaire reeks werd beoordeeld ten opzichte van de groep met een placebobooster die slechts de doses van de primaire reeks kreeg.

De informatie over de relatieve werkzaamheid van het vaccin voor deelnemers van 16 jaar en ouder zonder bewijs van eerdere infectie met SARS-CoV-2 wordt weergegeven in tabel 9. De relatieve werkzaamheid van het vaccin bij deelnemers met of zonder bewijs van eerdere infectie met SARS-CoV-2 bedroeg 94,6% (95%-betrouwbaarheidsinterval van 88,5% tot 97,9%), vergelijkbaar met wat werd waargenomen bij deelnemers zonder bewijs van eerdere infectie. Bij de gevallen van primaire COVID-19 die vanaf 7 dagen na vaccinatie met een booster werden waargenomen, waren er 7 primaire gevallen in de groep met Comirnaty en 124 primaire gevallen in de placebogroep.

Tabel 9. Werkzaamheid van het vaccin – eerste optreden van COVID-19 vanaf 7 dagen na vaccinatie met een booster – deelnemers van 16 jaar en ouder zonder bewijs van infectie – evalueerbare populatie voor werkzaamheid

Eerste optreden van COVID-19 vanaf 7 dagen na een boosterdosis bij deelnemers zonder bewijs van eerdere SARS-CoV-2-infectie*			
	Comirnaty N[a] = 4.695 Gevallen n1[b] Bewakingsperiode[c] (n2[d])	**Placebo N[a] = 4.671 Gevallen n1[b] Bewakingsperiode[c] (n2[d])**	**Relatieve werkzaamheid van vaccin[e] % (95%-BI[f])**
Eerste optreden van COVID-19 vanaf 7 dagen na vaccinatie met een booster	6 0,823 (4.659)	123 0,792 (4.614)	95,3 (89,5; 98,3)

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

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

a. N = aantal deelnemers in de gespecificeerde groep.
b. n1 = aantal deelnemers die voldoen aan de definitie voor het eindpunt.
c. Totale bewakingsperiode in 1.000 persoonsjaren voor het gegeven eindpunt voor alle deelnemers binnen elke groep die risico lopen op het eindpunt. De periode voor het verzamelen van gevallen van COVID-19 loopt vanaf 7 dagen na vaccinatie met een booster tot het einde van de bewakingsperiode.
d. n2 = aantal deelnemers die risico lopen op het eindpunt.
e. Relatieve werkzaamheid van het vaccin voor de groep met een booster van Comirnaty ten opzichte van de placebogroep (zonder booster).
f. Het tweezijdige betrouwbaarheidsinterval (BI) voor de relatieve werkzaamheid van het vaccin is afgeleid op basis van de voor de bewakingsperiode aangepaste Clopper-Pearson-methode.

Immunogeniciteit van een boosterdosis na primaire vaccinatie met een ander goedgekeurd COVID-19-vaccin
De effectiviteit van een boosterdosis van Comirnaty (30 mcg) bij personen die de primaire vaccinatie hadden voltooid met een ander goedgekeurd COVID-19-vaccin (heterologe boosterdosis), is afgeleid van immunogeniciteitsgegevens van een onafhankelijk klinisch, open-label fase 1/2-onderzoek van *National Institutes of Health* (NIH) (NCT04889209), dat in de Verenigde Staten is uitgevoerd. In dit onderzoek kregen volwassenen (bereik: 19 tot 80 jaar oud) die ten minste 12 weken vóór de rekrutering een primaire vaccinatie hadden voltooid van een reeks van 2 doses Moderna 100 mcg (N = 51, gemiddelde leeftijd 54 ± 17), een enkele dosis Janssen (N = 53, gemiddelde leeftijd 48 ± 14) of een reeks van 2 doses Comirnaty 30 mcg (N = 50, gemiddelde leeftijd 50 ± 18) en die geen voorgeschiedenis meldden van infectie met SARS-CoV-2, een boosterdosis van Comirnaty (30 mcg). De booster met Comirnaty induceerde een 36-, 12- en 20-voudige stijging van neutraliserende titers na primaire doses van respectievelijk Janssen, Moderna en Comirnaty.

Een heterologe booster met Comirnaty werd ook geëvalueerd in het CoV-BOOST-onderzoek (EudraCT 2021-002175-19), een multicenter, gerandomiseerd, gecontroleerd fase 2-onderzoek naar vaccinatie met een derde booster tegen COVID-19, waarbij 107 volwassen deelnemers (mediane leeftijd 71 jaar, interkwartiel bereik: 54 tot 77 jaar) ten minste 70 dagen na 2 doses COVID-19-vaccin van AstraZeneca werden gerandomiseerd. Bij een heterologe booster van Comirnaty (n = 95) na de primaire reeks met het COVID-19-vaccin van AstraZeneca steeg de GMR voor pseudovirus-neutraliserende antistof (wildtype) NT50 met een factor 21,6.

Immunogeniciteit bij deelnemers > 55 jaar – na een boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty (30 mcg)
In een tussentijdse analyse van een subgroep van onderzoek 4 (subonderzoek E) kregen 305 deelnemers > 55 jaar die een reeks van 3 doses van Comirnaty hadden voltooid, 5 tot 12 maanden na toediening van dosis 3 Comirnaty (30 mcg) als een boosterdosis (vierde dosis). Zie tabel 7 voor de immunogeniciteitsgegevens van de subgroep.

Immunogeniciteit bij deelnemers van 18 tot ≤ 55 jaar – na een boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty (30 mcg)
In subonderzoek D (een subgroep van onderzoek 2 [fase 3] en onderzoek 4 [fase 3]) kregen 325 deelnemers van 18 tot ≤ 55 jaar die 3 doses van Comirnaty hadden voltooid, 90 tot 180 dagen na toediening van dosis 3 Comirnaty (30 mcg) als een boosterdosis (vierde dosis). Zie tabel 10 voor de immunogeniciteitsgegevens van de subgroep.

Tabel 10. Samenvatting van immunogeniciteitsgegevens van deelnemers in subonderzoek D van C4591031 (volledige uitgebreide groep van cohort 2) en subonderzoek E (uitgebreide cohort – subgroep voor immunogeniciteit) die Comirnaty 30 mcg kregen als boosterdosis (vierde dosis) – deelnemers zonder bewijs van infectie tot en met 1 maand na de boosterdosis – evalueerbare populatie voor immunogeniciteit

	Dosis/ tijdpunt voor bloedafname[a]	**Subonderzoek D (18 tot ≤ 55 jaar) Comirnaty 30 mcg**		**Subonderzoek E (> 55 jaar) Comirnaty 30 mcg**	
GMT		**N[b]**	**GMT (95%-BI[d])**	**N[b]**	**GMT (95%-BI[d])**
Neutralisatietest voor SARS-CoV-2 – Omicron BA.1 – NT50 (titer)	1/vóór vaccinatie	226	315,0 (269,0; 368,9)	167	67,5 (52,9; 86,3)
	1/1 maand	228	1.063,2 (935,8; 1.207,9)	163	455,8 (365,9; 567,6)
Neutralisatietest voor SARS-CoV-2 – referentiestam – NT50 (titer)	1/vóór vaccinatie	226	3.999,0 (3.529,5; 4.531,0)	179	1.389,1 (1.142,1; 1.689,5)
	1/1 maand	227	12.009,9 (10.744,3; 13.424,6)	182	5.998,1 (5.223,6; 6.887,4)

Percentages voor serologische respons 1 maand na dosis 4		**N[c]**	**n[e] (%) (95%-BI[f])**	**N[c]**	**n[e] (%) (95%-BI[f])**
Neutralisatietest voor SARS-CoV-2 – Omicron BA.1 – NT50 (titer)	1/1 maand	226	91 (40,3%) (33,8; 47,0)	149	85 (57,0%) (48,7; 65,1)
Neutralisatietest voor SARS-CoV-2 – referentiestam – NT50 (titer)	1/1 maand	225	76 (33,8%) (27,6; 40,4)	179	88 (49,2%) (41,6; 56,7)

Afkortingen: BI = betrouwbaarheidsinterval; GMT = geometrisch gemiddelde titer; LLOQ = *lower limit of quantitation* (onderste grens van kwantificatie); N-bindend = nucleoproteïnebindend voor SARS-CoV-2; NAAT = nucleïnezuuramplificatietest; NT50 = 50% neutraliserende titer; SARS-CoV-2 = *severe acute respiratory syndrome*-coronavirus 2.
Opmerking: De mediane tijd vanaf dosis 3 tot dosis 4 van Comirnaty 30 mcg is 4,0 maanden voor cohort 2 van subonderzoek D en 6,3 maanden voor de uitgebreide cohort van subonderzoek E.
Opmerking: Volledige uitgebreide groep van subonderzoek D = cohort 2 exclusief de groep met proefdosering (*sentinel*); subgroep voor immunogeniciteit van subonderzoek E = een willekeurige steekproef van 230 deelnemers in elke vaccingroep, geselecteerd uit de uitgebreide cohort.
Opmerking: Deelnemers die geen serologisch of virologisch bewijs hadden (vóór de bloedafname 1 maand na de onderzoeksvaccinatie) van eerdere SARS-CoV-2-infectie (d.w.z. [serum-]negatief voor N-bindende antistof bij het bezoek van de onderzoeksvaccinatie en het bezoek 1 maand na de onderzoeksvaccinatie, negatieve NAAT [neusswab] bij het bezoek van de onderzoeksvaccinatie en bij ieder ongepland bezoek vóór de bloedafname 1 maand na de onderzoeksvaccinatie) en die geen medische voorgeschiedenis van COVID-19 hadden, werden in de analyse opgenomen.
Opmerking: Serologische respons wordt gedefinieerd als het bereiken van een ≥ 4-voudige stijging ten opzichte van de uitgangssituatie (vóór de onderzoeksvaccinatie). Als de meting in de uitgangssituatie lager is dan de LLOQ, wordt de meting van ≥ 4 × LLOQ na vaccinatie beschouwd als een serologische respons.

a. In het protocol gespecificeerd tijdpunt voor bloedafname.
b. N = aantal deelnemers met geldige en vastgestelde testresultaten voor de gespecificeerde test bij het vermelde tijdpunt voor bloedafname.
c. N = aantal deelnemers met geldige en vastgestelde testresultaten voor de gespecificeerde test bij zowel het tijdpunt vóór vaccinatie als het vermelde tijdpunt voor bloedafname.
d. GMT's en 2-zijdige 95%-BI's zijn berekend door middel van de machtsverheffing van de gemiddelde logaritme van de titers en de overeenkomstige BI's (gebaseerd op de t-distributie van Student). Testresultaten lager dan de LLOQ werden vastgelegd op 0,5 × LLOQ.
e. n = aantal deelnemers met serologische respons voor de specifieke test bij het vermelde tijdpunt voor bloedafname.
f. Exact 2-zijdig BI, gebaseerd op de Clopper-Pearson-methode.

Pediatrische patiënten

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Niet van toepassing.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

Algemene toxiciteit

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

Genotoxiciteit/carcinogeniciteit

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

Reproductietoxiciteit

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

((4-hydroxybutyl)azaandiyl)bis(hexaan-6,1-diyl)bis(2-hexyldecanoaat) (ALC-0315)
2-[(polyethyleenglycol)-2000]-N,N-ditetradecylacetamide (ALC-0159)
1,2-distearoyl-sn-glycero-3-fosfocholine (DSPC)
Cholesterol
Trometamol
Trometamolhydrochloride
Sucrose
Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen.

6.3 Houdbaarheid

Injectieflacons

Ongeopende injectieflacons
Het vaccin wordt bevroren bij -90 °C tot -60 °C ontvangen.
Bevroren vaccin kan na ontvangst bij -90 °C tot -60 °C of bij 2 °C tot 8 °C worden bewaard.

18 maanden indien bewaard bij -90 °C tot -60 °C.
Binnen de houdbaarheid van 18 maanden kunnen de ontdooide (eerder bevroren) injectieflacons gedurende maximaal 10 weken worden bewaard tussen 2 °C en 8 °C.

Ontdooiingsprocedure
Injectieflacons voor eenmalige dosering
Wanneer het vaccin bevroren bij -90 °C tot -60 °C wordt bewaard, kunnen verpakkingen met 10 injectieflacons voor eenmalige dosering gedurende 2 uur worden ontdooid bij 2 °C tot 8 °C of kunnen afzonderlijke injectieflacons gedurende 30 minuten worden ontdooid bij kamertemperatuur (maximaal 30 °C).

Injectieflacons voor meervoudige dosering
Wanneer het vaccin bevroren bij -90 °C tot -60 °C wordt bewaard, kunnen verpakkingen met 10 injectieflacons voor meervoudige dosering gedurende 6 uur worden ontdooid bij 2 °C tot 8 °C of kunnen afzonderlijke injectieflacons gedurende 30 minuten worden ontdooid bij kamertemperatuur (maximaal 30 °C).

Ontdooide (eerder bevroren) injectieflacons
Bewaring en transport gedurende 10 weken bij 2 °C tot 8 °C binnen de houdbaarheid van 18 maanden.

- Wanneer het vaccin naar een bewaring bij 2 °C tot 8 °C wordt verplaatst, moet op de omdoos de bijgewerkte houdbaarheidsdatum worden genoteerd en moet het vaccin vóór de bijgewerkte houdbaarheidsdatum worden gebruikt of dan worden weggegooid. De oorspronkelijke houdbaarheidsdatum moet worden doorgestreept.
- Als het vaccin bij 2 °C tot 8 °C wordt ontvangen, moet het bij 2 °C tot 8 °C worden bewaard. De houdbaarheidsdatum op de omdoos moet zijn bijgewerkt, zodat deze de gekoelde houdbaarheidsdatum weergeeft, en de oorspronkelijke houdbaarheidsdatum moet zijn doorgestreept.

Vóór gebruik kunnen de ongeopende injectieflacons maximaal 12 uur bij een temperatuur tussen 8 °C en 30 °C worden bewaard.

Ontdooide injectieflacons kunnen bij kamerlichtcondities worden gehanteerd.

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

Afhandeling van temperatuurafwijkingen tijdens gekoelde bewaring

- Stabiliteitsgegevens duiden erop dat de ongeopende injectieflacon geschikt blijft voor gebruik gedurende maximaal 10 weken indien bewaard bij temperaturen van -2 °C tot +2 °C, binnen de bewaarperiode van 10 weken tussen 2 °C en 8 °C.
- Stabiliteitsgegevens duiden erop dat de injectieflacon maximaal 24 uur kan worden bewaard bij temperaturen van 8 °C tot 30 °C, inclusief de maximaal 12 uur na de eerste keer te zijn aangeprikt.

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

Geopende injectieflacons

Chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik zijn aangetoond gedurende 12 uur bij 2 °C tot 30 °C, inclusief een transporttijd van maximaal 6 uur. Vanuit microbiologisch standpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt, tenzij de methode voor opening de risico's op microbiële verontreiniging uitsluit. Als het niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn bij gebruik de bewaartijden en -condities de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

Voorgevulde spuiten

Bevestig de bewaarcondities die voor de verschillende typen voorgevulde spuiten zijn vermeld.

Plastic voorgevulde spuiten
Het vaccin wordt bevroren bij -90 °C tot -60 °C ontvangen.

Bevroren vaccin kan na ontvangst bij -90 °C tot -60 °C of bij 2 °C tot 8 °C worden bewaard.

12 maanden indien bewaard bij -90 °C tot -60 °C.
Binnen de houdbaarheid van 12 maanden kunnen de ontdooide (eerder bevroren) voorgevulde spuiten gedurende maximaal 10 weken worden bewaard tussen 2 °C en 8 °C.

Ontdooiingsprocedure voor plastic voorgevulde spuiten
Een bevroren verpakking van 10 voorgevulde spuiten moet in de oorspronkelijke verpakking gedurende 2 uur bij 2 °C tot 8 °C of gedurende 60 minuten bij kamertemperatuur (maximaal 30 °C) worden ontdooid.

Ontdooide (eerder bevroren) plastic voorgevulde spuiten
Bewaring en transport gedurende 10 weken bij 2 °C tot 8 °C binnen de houdbaarheid van 12 maanden.

- Wanneer het vaccin naar een bewaring bij 2 °C tot 8 °C wordt verplaatst, moet op de omdoos de bijgewerkte houdbaarheidsdatum worden genoteerd en moet het vaccin vóór de bijgewerkte houdbaarheidsdatum worden gebruikt of dan worden weggegooid. De oorspronkelijke houdbaarheidsdatum moet worden doorgestreept.
- Als het vaccin bij 2 °C tot 8 °C wordt ontvangen, moet het bij 2 °C tot 8 °C worden bewaard. De houdbaarheidsdatum op de omdoos moet zijn bijgewerkt, zodat deze de gekoelde houdbaarheidsdatum weergeeft, en de oorspronkelijke houdbaarheidsdatum moet zijn doorgestreept.

Vóór gebruik kunnen de ontdooide voorgevulde spuiten maximaal 12 uur bij een temperatuur tussen 8 °C en 30 °C worden bewaard en bij kamerlichtcondities worden gehanteerd.

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

Afhandeling van temperatuurafwijkingen tijdens gekoelde bewaring
De volgende informatie is uitsluitend bedoeld als richtlijn voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg in geval van een tijdelijke temperatuurafwijking.

Als een afzonderlijke bevroren voorgevulde spuit bij kamertemperatuur (maximaal 30 °C) buiten de doos wordt ontdooid, mag de voorgevulde spuit niet worden bewaard en moet deze onmiddellijk worden gebruikt.

Stabiliteitsgegevens duiden erop dat de voorgevulde spuit geschikt blijft voor gebruik gedurende maximaal 10 weken indien bewaard bij temperaturen van -2 °C tot +2 °C, binnen de bewaarperiode van 10 weken tussen 2 °C en 8 °C.

Glazen voorgevulde spuiten
Het vaccin wordt bij 2 °C tot 8 °C (alleen gekoeld) ontvangen en bewaard.
8 maanden indien bewaard bij 2 °C tot 8 °C.

Vóór gebruik kunnen de voorgevulde spuiten maximaal 12 uur bij een temperatuur tussen 8 °C en 30 °C worden bewaard en bij kamerlichtcondities worden gehanteerd.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Injectieflacons en plastic voorgevulde spuiten

Injectieflacons voor eenmalige dosering, injectieflacons voor meervoudige dosering en bevroren plastic voorgevulde spuiten bewaren in de vriezer bij -90 °C tot -60 °C.

Glazen voorgevulde spuiten

Glazen voorgevulde spuiten bewaren bij 2 °C tot 8 °C. NIET IN DE VRIEZER BEWAREN.

Injectieflacons en voorgevulde spuiten

Het vaccin in de oorspronkelijke verpakking bewaren ter bescherming tegen licht.
Tijdens bewaring moet blootstelling aan kamerlicht tot een minimum worden beperkt en moet blootstelling aan direct zonlicht en ultraviolet licht worden vermeden.

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Injectieflacons voor eenmalige en meervoudige dosering

Geleverd in een heldere injectieflacon (type I-glas) van 2 ml met een stop (synthetisch broombutylrubber) en een grijze plastic flip-offdop met aluminium verzegeling.

Eén injectieflacon voor eenmalige dosering bevat 1 dosis van 0,3 ml; zie rubriek 4.2 en 6.6.
Eén injectieflacon voor meervoudige dosering (2,25 ml) bevat 6 doses van 0,3 ml; zie rubriek 4.2 en 6.6.

Verpakkingsgrootte van injectieflacons voor eenmalige dosering: 10 injectieflacons.
Verpakkingsgrootten van injectieflacons voor meervoudige dosering: 10 injectieflacons of 195 injectieflacons.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Voorgevulde spuiten

Plastic voorgevulde spuiten

Geleverd in een voorgevulde spuit voor eenmalig gebruik (lange plastic [cyclisch olefine copolymeer] spuit van 1 ml) met een zuigerstop (synthetisch broombutylrubber) en een tipdop (synthetisch broombutylrubber) zonder naald.

Verpakkingsgrootte: 10 voorgevulde spuiten.

Glazen voorgevulde spuiten

Geleverd in een voorgevulde spuit voor eenmalig gebruik (spuit van type I-glas) met een zuigerstop (synthetisch broombutylrubber) en een tipdop (synthetisch broombutylrubber) zonder naald.

Verpakkingsgrootte: 10 voorgevulde spuiten.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Instructies voor hanteren vóór gebruik

Comirnaty Omicron XBB.1.5 moet door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg worden bereid met een aseptische techniek om de steriliteit van de bereide dispersie te verzekeren.

Instructies die van toepassing zijn op injectieflacons voor eenmalige en meervoudige dosering

- **Controleer** of de injectieflacon **een grijze plastic dop** heeft en of de **productnaam Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 microgram/dosis dispersie voor injectie** is (12 jaar en ouder).
- Als de injectieflacon een andere productnaam vermeldt op het etiket, raadpleeg dan de Samenvatting van de productkenmerken voor die formulering.

- Als de injectieflacon bevroren wordt bewaard, moet de inhoud vóór gebruik worden ontdooid. Breng bevroren injectieflacons over naar een omgeving van 2 °C tot 8 °C om te ontdooien. Zorg ervoor dat de injectieflacons vóór gebruik volledig zijn ontdooid.
  - Injectieflacons voor eenmalige dosering: het kan 2 uur duren om een verpakking met 10 injectieflacons voor eenmalige dosering te ontdooien.
  - Injectieflacons voor meervoudige dosering: het kan 6 uur duren om een verpakking met 10 injectieflacons voor meervoudige dosering te ontdooien.
- Wanneer de injectieflacons naar bewaring bij 2 °C tot 8 °C worden verplaatst, moet de houdbaarheidsdatum op de doos worden bijgewerkt.
- Ongeopende injectieflacons kunnen **maximaal 10 weken bij 2 °C tot 8 °C worden bewaard**; de gedrukte uiterste houdbaarheidsdatum (EXP) mag niet worden overschreden.
- Als alternatief kunnen afzonderlijke bevroren injectieflacons gedurende 30 minuten bij temperaturen tot 30 °C worden ontdooid.
- Vóór gebruik kan de ongeopende injectieflacon maximaal 12 uur bij een temperatuur tot 30 °C worden bewaard. Ontdooide injectieflacons kunnen bij kamerlichtcondities worden gehanteerd.

<u>Bereiden van doses van 0,3 ml</u>

- Meng voorzichtig door de injectieflacons vóór gebruik 10 maal om te keren. Niet schudden.
- Vóór het mengen kan de ontdooide dispersie witte of gebroken witte, ondoorzichtige, amorfe deeltjes bevatten.
- Na het mengen moet het vaccin een witte tot gebroken witte dispersie zijn waarin geen deeltjes zichtbaar zijn. Gebruik het vaccin niet als er vreemde deeltjes aanwezig zijn of als er sprake is van verkleuring.
- Controleer of de injectieflacon een injectieflacon voor eenmalige dosering of een injectieflacon voor meervoudige dosering is en volg de onderstaande, van toepassing zijnde instructies voor hanteren:
  - Injectieflacons voor eenmalige dosering
    - Trek één vaccindosis van 0,3 ml op.
    - Gooi de injectieflacon en het overblijvende volume weg.
  - Injectieflacons voor meervoudige dosering
    - Injectieflacons voor meervoudige dosering bevatten 6 doses van elk 0,3 ml.
    - Reinig op aseptische wijze de stop van de injectieflacon met een antiseptisch doekje voor eenmalig gebruik.
    - Trek 0,3 ml Comirnaty Omicron XBB.1.5 op.

  Gebruik **spuiten en/of naalden met een kleine dode ruimte** om 6 doses uit een enkele injectieflacon te kunnen optrekken. De dode ruimte van de combinatie van spuit en naald mag maximaal 35 microliter zijn. Als standaardspuiten en -naalden worden gebruikt, is er mogelijk niet voldoende volume om een zesde dosis uit een enkele injectieflacon op te trekken.
- Elke dosis moet 0,3 ml vaccin bevatten.
- Gooi de injectieflacon en het overblijvende volume weg als de hoeveelheid vaccin die in de injectieflacon overblijft, geen volledige dosis van 0,3 ml kan opleveren.
- Noteer de betreffende datum/het betreffende tijdstip op de injectieflacon voor meervoudige dosering. Gooi ongebruikt vaccin 12 uur nadat de injectieflacon voor het eerst is aangeprikt, weg.

<u>Instructies die van toepassing zijn op voorgevulde spuiten</u>

<u>Plastic voorgevulde spuiten</u>

- Bevroren voorgevulde spuiten moeten vóór gebruik volledig worden ontdooid.
  - Een verpakking van 10 voorgevulde spuiten kan bij 2 °C tot 8 °C worden ontdooid. Het kan 2 uur duren om deze te ontdooien.
  - Als alternatief kan een doos met 10 bevroren voorgevulde spuiten gedurende 60 minuten bij kamertemperatuur (maximaal 30 °C) worden ontdooid.
- Als een afzonderlijke voorgevulde spuit bij kamertemperatuur (maximaal 30 °C) buiten de doos wordt ontdooid, moet deze onmiddellijk worden gebruikt.

- Wanneer de voorgevulde spuiten naar bewaring bij 2 °C tot 8 °C worden verplaatst, moet de houdbaarheidsdatum op de doos worden bijgewerkt. Als deze bij 2 °C tot 8 °C worden ontvangen, moet worden gecontroleerd of de houdbaarheidsdatum is bijgewerkt.
- Ontdooide (eerder bevroren) voorgevulde spuiten kunnen maximaal 10 weken bij 2 °C tot 8 °C worden bewaard; de gedrukte uiterste houdbaarheidsdatum (EXP) mag niet worden overschreden. Wanneer het vaccin ontdooid is, mag het niet opnieuw worden ingevroren.
- Vóór gebruik kunnen de ontdooide voorgevulde spuiten maximaal 12 uur bij een temperatuur tussen 8 °C en 30 °C worden bewaard en bij kamerlichtcondities worden gehanteerd.
- Verwijder de tipdop door deze langzaam tegen de klok in te draaien. Niet schudden. Bevestig een naald die geschikt is voor intramusculaire injectie en dien het volledige volume toe.

Glazen voorgevulde spuiten
- Vóór gebruik kunnen de voorgevulde spuiten maximaal 12 uur bij een temperatuur tussen 8 °C en 30 °C worden bewaard en bij kamerlichtcondities worden gehanteerd.
- Verwijder de tipdop door deze langzaam tegen de klok in te draaien. Niet schudden. Bevestig een naald die geschikt is voor intramusculaire injectie en dien het volledige volume toe.

Verwijderen

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

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

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

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

Injectieflacons voor eenmalige dosering

EU/1/20/1528/018

Injectieflacons voor meervoudige dosering

EU/1/20/1528/019
EU/1/20/1528/020

Plastic voorgevulde spuiten

EU/1/20/1528/025

Glazen voorgevulde spuiten

EU/1/20/1528/027

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21 december 2020
Datum van laatste verlenging: 10 oktober 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

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

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

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 microgram/dosis concentraat voor dispersie voor injectie
COVID-19-mRNA-vaccin

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Eén injectieflacon (1,3 ml) bevat na verdunning 10 doses van 0,2 ml; zie rubriek 4.2 en 6.6.

Eén dosis (0,2 ml) bevat 10 microgram raxtozinameran, een COVID-19-mRNA-vaccin (nucleoside-gemodificeerd, ingebed in lipidenanodeeltjes).

Raxtozinameran is een enkelstrengs, 5'-*capped* boodschapper-RNA (mRNA), geproduceerd met behulp van een celvrije in-vitrotranscriptie van de overeenkomende DNA-sjablonen, die voor het virale spike-eiwit (S-eiwit) van SARS-CoV-2 coderen (Omicron XBB.1.5).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

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

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 microgram/dosis concentraat voor dispersie voor injectie is geïndiceerd voor actieve immunisatie bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar ter preventie van COVID-19 die wordt veroorzaakt door SARS-CoV-2.

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Kinderen van 5 tot en met 11 jaar (d.w.z. van 5 tot jonger dan 12 jaar)
Na verdunning wordt Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 microgram/dosis intramusculair toegediend als een enkele dosis van 0,2 ml voor kinderen van 5 tot en met 11 jaar, ongeacht de voorafgaande COVID-19-vaccinatiestatus (zie rubriek 4.4 en 5.1).

Voor personen die eerder zijn gevaccineerd met een COVID-19-vaccin moet Comirnaty Omicron XBB.1.5 ten minste 3 maanden na de meest recente dosis van een COVID-19-vaccin worden toegediend.

Ernstig immuungecompromitteerde personen van 5 jaar en ouder
Bij personen die ernstig immuungecompromitteerd zijn, kunnen aanvullende doses worden toegediend in overeenstemming met de nationale aanbevelingen (zie rubriek 4.4).

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 microgram/dosis mag uitsluitend worden gebruikt voor kinderen van 5 tot en met 11 jaar oud.

Pediatrische patiënten
Er zijn pediatrische formuleringen beschikbaar voor personen van 6 maanden tot en met 4 jaar. Raadpleeg voor details de Samenvatting van de productkenmerken voor andere formuleringen.

De veiligheid en werkzaamheid van het vaccin bij zuigelingen jonger dan 6 maanden zijn nog niet vastgesteld.

Wijze van toediening

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 microgram/dosis concentraat voor dispersie voor injectie moet na verdunning intramusculair worden toegediend (zie rubriek 6.6).

Na verdunning bevatten de injectieflacons van Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 vaccindoses van 0,2 ml. Om 10 doses uit een enkele injectieflacon te kunnen optrekken, moeten spuiten en/of naalden met een kleine dode ruimte worden gebruikt. De dode ruimte van de combinatie van spuit en naald mag maximaal 35 microliter zijn. Als standaardspuiten en -naalden worden gebruikt, is er mogelijk niet voldoende volume om 10 doses uit een enkele injectieflacon op te trekken. Ongeacht het type spuit en naald:
- Elke dosis moet 0,2 ml vaccin bevatten.
- Als de hoeveelheid vaccin die in de injectieflacon overblijft geen volledige dosis van 0,2 ml kan opleveren, moeten de injectieflacon en het overblijvende volume worden weggegooid.
- Overblijvend vaccin van meerdere injectieflacons mag niet worden samengevoegd.

De plaats is bij voorkeur de deltaspier van de bovenarm.

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

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

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

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

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

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

Algemene aanbevelingen

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

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

Myocarditis en pericarditis
Er is een verhoogd risico op myocarditis en pericarditis na vaccinatie met Comirnaty. Deze aandoeningen kunnen binnen enkele dagen na vaccinatie optreden en deden zich voornamelijk voor binnen 14 dagen. Ze werden vaker waargenomen na de tweede vaccinatie, en vaker bij jongens en jonge mannen (zie rubriek 4.8). De beschikbare gegevens wijzen erop dat de meeste gevallen herstellen. In sommige gevallen was ondersteuning op de intensive care nodig en er zijn fatale gevallen waargenomen.

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg moeten alert zijn op de tekenen en symptomen van myocarditis en pericarditis. Gevaccineerde personen (waaronder ouders of zorgverleners) moeten worden geïnstrueerd om onmiddellijk medische hulp in te roepen indien zij symptomen ontwikkelen die wijzen op myocarditis of pericarditis zoals (acute en aanhoudende) pijn op de borst, kortademigheid of hartkloppingen na vaccinatie.

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg moeten de richtlijnen en/of specialisten raadplegen om deze aandoening te diagnosticeren en te behandelen.

Angstgerelateerde reacties
Angstgerelateerde reacties, waaronder vasovagale reacties (syncope), hyperventilatie of stressgerelateerde reacties (bijvoorbeeld duizeligheid, hartkloppingen, versnelde hartslag, veranderingen in bloeddruk, paresthesie, hypo-esthesie en zweten), kunnen zich in verband met het vaccinatieproces zelf voordoen. Stressgerelateerde reacties zijn tijdelijk van aard en verdwijnen vanzelf. Personen moeten worden geadviseerd dat ze de vaccinatieverlener van de symptomen op de hoogte moeten stellen voor evaluatie. Het is belangrijk dat voorzorgen worden genomen om letsel als gevolg van flauwvallen te voorkomen.

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

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

Immuungecompromitteerde personen
De werkzaamheid en veiligheid van het vaccin zijn niet beoordeeld bij immuungecompromitteerde personen, waaronder personen die met immunosuppressiva worden behandeld. De werkzaamheid van Comirnaty Omicron XBB.1.5 kan minder zijn bij immuungecompromitteerde personen.

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

Beperkingen van de effectiviteit van het vaccin
Zoals met alle vaccins is het mogelijk dat een vaccinatie met Comirnaty Omicron XBB.1.5 niet bij alle gevaccineerden bescherming biedt. Personen zijn mogelijk pas 7 dagen na hun vaccinatie volledig beschermd.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

Er is geen onderzoek naar gelijktijdige toediening van Comirnaty Omicron XBB.1.5 met andere vaccins uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn nog geen gegevens beschikbaar over het gebruik van Comirnaty XBB.1.5 tijdens de zwangerschap.

Uit een grote hoeveelheid observationele gegevens over zwangere vrouwen die tijdens het tweede en derde trimester gevaccineerd zijn met het aanvankelijk goedgekeurde Comirnaty-vaccin blijkt echter geen toegenomen aantal negatieve zwangerschapsuitkomsten. Hoewel op dit moment gegevens over zwangerschapsuitkomsten na vaccinatie in het eerste trimester beperkt zijn, is er geen verhoogd risico op een miskraam waargenomen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten voor de zwangerschap, de ontwikkeling van het embryo/de foetus, de bevalling of postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3). Op basis van gegevens die beschikbaar zijn over andere vaccinvarianten kan Comirnaty Omicron XBB.1.5 tijdens de zwangerschap worden gebruikt.

Borstvoeding

Er zijn nog geen gegevens beschikbaar over het gebruik van Comirnaty Omicron XBB.1.5 tijdens borstvoeding.

Er worden echter geen effecten op met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen verwacht aangezien de systemische blootstelling van de borstvoeding gevende vrouw aan het vaccin verwaarloosbaar is. Observationele gegevens over vrouwen die borstvoeding gaven na vaccinatie met het aanvankelijk goedgekeurde Comirnaty-vaccin wezen niet op een risico op negatieve effecten bij met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen. Comirnaty Omicron XBB.1.5 kan tijdens borstvoeding worden gebruikt.

Vruchtbaarheid

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

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

Comirnaty Omicron XBB.1.5 heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Bepaalde bijwerkingen die in rubriek 4.8 worden vermeld, kunnen echter tijdelijk een invloed hebben op de rijvaardigheid of op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De veiligheid van Comirnaty Omicron XBB.1.5 is afgeleid van veiligheidsgegevens van het vorige Comirnaty-vaccin.

Comirnaty

Kinderen van 5 tot en met 11 jaar (d.w.z. van 5 tot jonger dan 12 jaar) – na 2 doses

In onderzoek 3 kregen in totaal 3.109 kinderen van 5 tot en met 11 jaar ten minste 1 dosis van het aanvankelijk goedgekeurde Comirnaty-vaccin 10 microgram en kregen in totaal 1.538 kinderen van 5 tot en met 11 jaar een placebo. Op het moment van de analyse van fase 2/3-onderzoek 3, met gegevens tot en met de afsluitende datum van 20 mei 2022, werden 2.206 (1.481 Comirnaty 10 microgram en 725 placebo) kinderen gedurende ≥ 4 maanden na de tweede dosis in de placebogecontroleerde, geblindeerde follow-upperiode gevolgd. De veiligheidsevaluatie voor onderzoek 3 loopt nog.

Het algemene veiligheidsprofiel van Comirnaty bij deelnemers van 5 tot 11 jaar was vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel dat is waargenomen bij deelnemers van 16 jaar en ouder. De meest frequent voorkomende bijwerkingen bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar die 2 doses hadden gekregen, waren injectieplaatspijn (> 80%), vermoeidheid (> 50%), hoofdpijn (> 30%), injectieplaatsroodheid en zwelling van injectieplaats (≥ 20%), myalgie, koude rillingen en diarree (> 10%).

Kinderen van 5 tot en met 11 jaar (d.w.z. van 5 tot jonger dan 12 jaar) – na een boosterdosis

In een subgroep van onderzoek 3 kregen in totaal 2.408 kinderen van 5 tot en met 11 jaar ten minste 5 maanden (bereik van 5,3 tot 19,4 maanden) na voltooiing van de primaire reeks een boosterdosis van Comirnaty 10 mcg. De analyse van de subgroep van fase 2/3-onderzoek 3 is gebaseerd op de gegevens tot en met de afsluitende datum van 28 februari 2023 (mediane follow-upperiode van 6,4 maanden).

Het algemene veiligheidsprofiel voor de boosterdosis was vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel waargenomen na de primaire kuur. De meest frequent voorkomende bijwerkingen na de boosterdosis bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar waren injectieplaatspijn (> 60%), vermoeidheid (> 30%), hoofdpijn (> 20%), myalgie, koude rillingen, injectieplaatsroodheid en zwelling van injectieplaats (> 10%).

Adolescenten van 12 tot 15 jaar – na 2 doses

In een analyse van langetermijn-veiligheidsfollow-up in onderzoek 2 waren 2.260 adolescenten (1.131 Comirnaty en 1.129 placebo) 12 tot 15 jaar oud. Van hen werden 1.559 adolescenten (786 Comirnaty en 773 placebo) gevolgd gedurende ≥ 4 maanden na de tweede dosis.

Het algemene veiligheidsprofiel van Comirnaty bij adolescenten van 12 tot 15 jaar was vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel dat is waargenomen bij deelnemers van 16 jaar en ouder. De meest frequent voorkomende bijwerkingen bij adolescenten van 12 tot 15 jaar die 2 doses hadden gekregen, waren injectieplaatspijn (> 90%), vermoeidheid en hoofdpijn (> 70%), myalgie en koude rillingen (> 40%), artralgie en pyrexie (> 20%).

Deelnemers van 16 jaar en ouder – na 2 doses

In onderzoek 2 kregen in totaal 22.026 deelnemers van 16 jaar of ouder ten minste 1 dosis Comirnaty 30 microgram en kregen in totaal 22.021 deelnemers van 16 jaar of ouder een placebo (waaronder respectievelijk 138 en 145 adolescenten van 16 en 17 jaar oud in de vaccingroep en de placebogroep). In totaal kregen 20.519 deelnemers van 16 jaar of ouder 2 doses Comirnaty.

Op het moment van de analyse van onderzoek 2, met de afsluitende datum van 13 maart 2021 voor de gegevens van de placebogecontroleerde, geblindeerde follow-upperiode tot en met de datum van opheffen van de blindering voor de deelnemers, werden in totaal 25.651 (58,2%) deelnemers (13.031 Comirnaty en 12.620 placebo) van 16 jaar en ouder gedurende ≥ 4 maanden na de tweede dosis gevolgd. Deze analyse omvatte in totaal 15.111 (7.704 Comirnaty en 7.407 placebo) deelnemers van 16 tot en met 55 jaar oud en in totaal 10.540 (5.327 Comirnaty en 5.213 placebo) deelnemers van 56 jaar en ouder.

De meest frequent voorkomende bijwerkingen bij deelnemers van 16 jaar en ouder die 2 doses hadden gekregen, waren injectieplaatspijn (> 80%), vermoeidheid (> 60%), hoofdpijn (> 50%), myalgie (> 40%), koude rillingen (> 30%), artralgie (> 20%), pyrexie en zwelling van injectieplaats (> 10%);

ze waren doorgaans licht of matig intens en verdwenen binnen een paar dagen na vaccinatie. Een iets lagere frequentie van reactogeniciteitsvoorvallen ging gepaard met een hogere leeftijd.

Het veiligheidsprofiel bij 545 deelnemers van 16 jaar en ouder die Comirnaty kregen en seropositief waren voor SARS-CoV-2 in de uitgangssituatie was vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel dat is waargenomen bij de algemene populatie.

Deelnemers van 12 jaar en ouder – na een boosterdosis
Een subgroep van deelnemers van fase 2/3-onderzoek 2 met daarin 306 volwassenen van 18 tot 55 jaar oud, die de oorspronkelijke kuur van 2 doses Comirnaty hadden voltooid, kregen ongeveer 6 maanden (bereik van 4,8 tot 8,0 maanden) na toediening van dosis 2 een boosterdosis van Comirnaty. Voor deelnemers die een boosterdosis kregen, bedroeg de mediane follow-upperiode in het algemeen 8,3 maanden (bereik: 1,1 tot 8,5 maanden) en voor 301 deelnemers bedroeg de follow-upperiode ≥ 6 maanden na de boosterdosis tot de afsluitende datum (22 november 2021).

Het algemene veiligheidsprofiel voor de boosterdosis was vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel waargenomen na 2 doses. De meest frequent voorkomende bijwerkingen bij deelnemers van 18 tot 55 jaar oud waren injectieplaatspijn (> 80%), vermoeidheid (> 60%), hoofdpijn (> 40%), myalgie (> 30%), koude rillingen en artralgie (> 20%).

In onderzoek 4, een placebogecontroleerd boosteronderzoek, kregen deelnemers van 16 jaar en ouder die uit onderzoek 2 werden gerekruteerd ten minste 6 maanden na de tweede dosis Comirnaty een boosterdosis van Comirnaty (5.081 deelnemers) of placebo (5.044 deelnemers). Voor deelnemers die een boosterdosis kregen, bedroeg de mediane follow-upperiode in het algemeen 2,8 maanden (bereik: 0,3 tot 7,5 maanden) na de boosterdosis in de geblindeerde, placebogecontroleerde follow-upperiode tot de afsluitende datum (8 februari 2022). Van deze deelnemers werden 1.281 deelnemers (895 Comirnaty en 386 placebo) gevolgd gedurende ≥ 4 maanden na de boosterdosis van Comirnaty. Er werden geen nieuwe bijwerkingen van Comirnaty vastgesteld.

Een subgroep van deelnemers van fase 2/3-onderzoek 2 met daarin 825 adolescenten van 12 tot 15 jaar oud, die de oorspronkelijke kuur van 2 doses Comirnaty hadden voltooid, kregen ongeveer 11,2 maanden (bereik van 6,3 tot 20,1 maanden) na toediening van dosis 2 een boosterdosis van Comirnaty. Voor deelnemers die een boosterdosis kregen, bedroeg de mediane follow-upperiode in het algemeen 9,5 maanden (bereik: 1,5 tot 10,7 maanden) op basis van de gegevens tot en met de afsluitende datum (3 november 2022). Er werden geen nieuwe bijwerkingen van Comirnaty vastgesteld.

Boosterdosis na primaire vaccinatie met een ander goedgekeurd COVID-19-vaccin
In 5 onafhankelijke onderzoeken naar het gebruik van een boosterdosis van Comirnaty bij personen die de primaire vaccinatie hadden voltooid met een ander goedgekeurd COVID-19-vaccin (heterologe boosterdosis), werden geen nieuwe veiligheidsproblemen vastgesteld.

Voor Omicron aangepast Comirnaty
Kinderen van 5 tot en met 11 jaar (d.w.z. van 5 tot jonger dan 12 jaar) – na de boosterdosis (vierde dosis)
In een subgroep van onderzoek 6 (fase 3) kregen 113 deelnemers van 5 tot en met 11 jaar die 3 doses van Comirnaty hadden voltooid, een boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 microgram) 2,6 tot 8,5 maanden na toediening van dosis 3. Deelnemers die een boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 kregen, werden gedurende een mediane periode van ten minste 1,6 maanden gevolgd.

Het algemene veiligheidsprofiel voor de boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 was vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel waargenomen na 3 doses. De meest frequent voorkomende bijwerkingen bij deelnemers van 5 tot en met 11 jaar waren injectieplaatspijn (> 60%), vermoeidheid (> 40%), hoofdpijn (> 20%) en spierpijn (> 10%).

Deelnemers van 12 jaar en ouder – na een boosterdosis van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (vierde dosis)
In een subgroep van onderzoek 5 (fase 2/3) kregen 107 deelnemers van 12 tot en met 17 jaar, 313 deelnemers van 18 tot en met 55 jaar en 306 deelnemers van 56 jaar en ouder die 3 doses van Comirnaty hadden voltooid, een boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 microgram) 5,4 tot 16,9 maanden na toediening van dosis 3. Deelnemers die een boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 kregen, werden gedurende een mediane periode van ten minste 1,5 maanden gevolgd.

Het algemene veiligheidsprofiel voor de boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 was vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel waargenomen na 3 doses. De meest frequent voorkomende bijwerkingen bij deelnemers van 12 jaar en ouder waren injectieplaatspijn (> 60%), vermoeidheid (> 50%), hoofdpijn (> 40%), spierpijn (> 20%), koude rillingen (> 10%) en gewrichtspijn (> 10%).

Lijst in tabelvorm van bijwerkingen afkomstig van klinische onderzoeken met Comirnaty en Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 en van ervaring met Comirnaty na verlening van de handelsvergunning bij personen van 5 jaar en ouder

Bijwerkingen die zijn waargenomen tijdens klinische onderzoeken worden hieronder vermeld overeenkomstig de volgende frequentiecategorieën: zeer vaak (≥1/10), vaak (≥1/100, <1/10), soms (≥1/1.000, <1/100), zelden (≥1/10.000, <1/1.000), zeer zelden (<1/10.000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1. Bijwerkingen van Comirnaty en Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 in klinische onderzoeken en bij ervaring met Comirnaty na verlening van de handelsvergunning bij personen van 5 jaar en ouder

Systeem/orgaanklasse	**Frequentie**	**Bijwerkingen**
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Vaak	Lymfadenopathie[a]
Immuunsysteemaandoeningen	Soms	Overgevoeligheidsreacties (bijv. rash, pruritus, urticaria[b], angio-oedeem[b])
	Niet bekend	Anafylaxie
Voedings- en stofwisselings-stoornissen	Soms	Verminderde eetlust
Psychische stoornissen	Soms	Insomnia
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Hoofdpijn
	Soms	Duizeligheid[d]; lethargie
	Zelden	Acute perifere gelaatsparalyse[c]
	Niet bekend	Paresthesie[d]; hypo-esthesie[d]
Hartaandoeningen	Zeer zelden	Myocarditis[d]; pericarditis[d]
Maagdarmstelselaandoeningen	Zeer vaak	Diarree[d]
	Vaak	Nausea; braken[d]
Huid- en onderhuidaandoeningen	Soms	Hyperhidrose; nachtzweten
	Niet bekend	Erythema multiforme[d]
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Zeer vaak	Artralgie; myalgie
	Soms	Pijn in extremiteit[e]
Voortplantings-stelsel- en borstaandoeningen	Niet bekend	Hevige menstruele bloedingen[i]
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Injectieplaatspijn; vermoeidheid; koude rillingen; pyrexie[f]; zwelling van injectieplaats

	Vaak	Injectieplaatsroodheid[h]
	Soms	Asthenie; malaise; injectieplaats-pruritus
	Niet bekend	Uitgebreide zwelling van de gevaccineerde ledemaat[d]; zwelling van het gezicht[g]

a. Bij deelnemers van 5 jaar en ouder werd een hogere frequentie van lymfadenopathie gemeld na een boosterdosis (≤ 2,8%) dan na een primaire dosis (≤ 0,9%) van het vaccin.
b. De frequentiecategorie voor urticaria en angio-oedeem is 'zelden'.
c. Gedurende de follow-upperiode voor de veiligheid van het klinische onderzoek tot 14 november 2020 is acute perifere gelaatsparalyse (of verlamming) gemeld door vier deelnemers in de groep met het COVID-19-mRNA-vaccin. De gelaatsparalyse startte op dag 37 na dosis 1 (die deelnemer kreeg dosis 2 niet) en op dag 3, 9 en 48 na dosis 2. Er zijn geen gevallen van acute perifere gelaatsparalyse (of verlamming) gemeld in de placebogroep.
d. Bijwerkingen vastgesteld na verlening van de handelsvergunning.
e. Verwijst naar de gevaccineerde arm.
f. Een hogere frequentie van pyrexie is waargenomen na de tweede dosis in vergelijking met de eerste dosis.
g. In de postmarketingfase is melding gemaakt van zwelling van het gezicht bij personen die het vaccin toegediend kregen die eerder huidvullers ('fillers') hebben gebruikt.
h. Injectieplaatsroodheid kwam met een hogere frequentie (zeer vaak) voor bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar.
i. De meeste gevallen bleken niet ernstig en tijdelijk van aard te zijn.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Myocarditis en pericarditis
Het verhoogde risico op myocarditis na vaccinatie met Comirnaty is het grootst bij jongens en jonge mannen (zie rubriek 4.4).

In twee grote Europese farmaco-epidemiologische studies werd het extra risico bij jongens en jonge mannen na de tweede dosis Comirnaty geraamd. Uit één studie bleek dat er bij mannen van 12-29 jaar in een periode van 7 dagen na de tweede dosis ongeveer 0,265 (95%-BI 0,255 - 0,275) meer gevallen van myocarditis per 10.000 personen optraden dan bij niet-blootgestelde personen. In een andere studie traden er bij mannen van 16-24 jaar in een periode van 28 dagen na de tweede dosis 0,56 (95%-BI 0,37 - 0,74) meer gevallen van myocarditis per 10.000 personen op dan bij niet-blootgestelde personen.

Beperkte gegevens duiden erop dat het risico op myocarditis en pericarditis na vaccinatie met Comirnaty bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar lager is dan bij de leeftijd van 12 tot en met 17 jaar.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

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

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: vaccins, virale vaccins, ATC-code: J07BN01

Werkingsmechanisme

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

Werkzaamheid

Voor Omicron aangepast Comirnaty
Immunogeniciteit bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar (d.w.z. van 5 tot jonger dan 12 jaar) – na de boosterdosis (vierde dosis)
In een analyse van een subgroep van onderzoek 6 kregen 103 deelnemers van 5 tot en met 11 jaar die eerder een primaire reeks van 2 doses en een boosterdosis van Comirnaty hadden gekregen, een boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. De resultaten omvatten immunogeniciteitsgegevens van een vergelijkende subgroep met deelnemers van 5 tot en met 11 jaar in onderzoek 3 die 3 doses van Comirnaty kregen. Bij deelnemers van 5 tot en met 11 jaar die een vierde dosis van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 kregen en deelnemers van 5 tot en met 11 jaar die een derde dosis van Comirnaty kregen, was respectievelijk 57,3% en 58,4% positief voor SARS-CoV-2 bij de uitgangssituatie.

De immuunrespons 1 maand na een boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 induceerde doorgaans vergelijkbare, met de voor Omicron BA.4/BA.5 specifieke neutraliserende titers, vergeleken met de titers in de vergelijkende groep die 3 doses van Comirnaty kreeg. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 leidde ook tot vergelijkbare, voor de referentiestam specifieke titers, vergeleken met de titers in de vergelijkende groep.

De immunogeniciteitsresultaten van het vaccin na een boosterdosis bij deelnemers van 5 tot en met 11 jaar worden in tabel 2 gegeven.

Tabel 2. Onderzoek 6 – geometrisch gemiddelde ratio en geometrisch gemiddelde titers – deelnemers met of zonder bewijs van SARS-CoV-2-infectie – 5 tot en met 11 jaar oud – evalueerbare immunogeniciteitspopulatie

Neutralisatie-test voor SARS-CoV-2	Tijdpunt voor bloed-afname[a]	Vaccingroep (zoals toegewezen/gerandomiseerd)				
		Onderzoek 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5) 10 microgram Dosis 4 en 1 maand na dosis 4		Onderzoek 3 Comirnaty 10 microgram Dosis 3 en 1 maand na dosis 3		Onderzoek 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5)/Comirnaty 10 microgram
		n[b]	GMT[c] (95%-BI[c])	n[b]	GMT[c] (95%-BI[c])	GMR[d] (95%-BI[d])
Omicron BA.4-5 –– NT50 (titer)[e]	Vóór vaccinatie	102	488,3 (361,9; 658,8)	112	248,3 (187,2; 329,5)	-
	1 maand	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)
Referentiestam –– NT50 (titer)[e]	Vóór vaccinatie	102	2.904,0 (2.372,6; 3.554,5)	113	1.323,1 (1.055,7; 1.658,2)	-
	1 maand	102	8.245,9 (7.108,9; 9.564,9)	113	7.235,1 (6.331,5; 8.267,8)	-

Afkortingen: BI = betrouwbaarheidsinterval; GMR = geometrisch gemiddelde ratio; GMT = geometrisch gemiddelde titer; LLOQ = *lower limit of quantitation* (onderste grens van kwantificatie); LS = *least squares* (kleinste kwadraten); N-bindend = nucleoproteïnebindend voor SARS-CoV-2; NT50 = 50% neutraliserende titer; SARS-CoV-2 = *severe acute respiratory syndrome*-coronavirus 2.

a. In het protocol gespecificeerd tijdpunt voor bloedafname.
b. n = aantal deelnemers met geldige en vastgestelde testresultaten voor de gespecificeerde test bij het vermelde tijdpunt voor bloedafname.
c. GMT's en 2-zijdige 95%-BI's zijn berekend door middel van de machtsverheffing van de gemiddelde logaritme van de titers en de overeenkomstige BI's (gebaseerd op de t-distributie van Student). Testresultaten lager dan de LLOQ werden vastgelegd op 0,5 × LLOQ.
d. GMR's en 2-zijdige 95%-BI's zijn berekend door middel van machtsverheffing van het verschil van LS-gemiddelden voor de test en de overeenkomstige BI's op basis van de analyse van logaritmisch getransformeerde testresultaten met gebruikmaking van een model van lineaire regressie met logaritmisch getransformeerde neutraliserende titers in de uitgangssituatie, infectiestatus na de uitgangssituatie en vaccingroep als covariabelen.
e. NT50 voor SARS-CoV-2 zijn bepaald met gebruikmaking van een gevalideerd testplatform met 384 wells (oorspronkelijke stam [USA-WA1/2020, geïsoleerd in januari 2020] en Omicron B.1.1.529 subvariant BA.4/BA.5).

Immunogeniciteit bij deelnemers van 12 jaar en ouder – na de boosterdosis (vierde dosis)
In een analyse van een subgroep van onderzoek 5 kregen 105 deelnemers van 12 tot en met 17 jaar, 297 deelnemers van 18 tot en met 55 jaar en 286 deelnemers van 56 jaar en ouder die eerder een primaire reeks van 2 doses en een boosterdosis van Comirnaty hadden gekregen, een boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. Bij deelnemers van 12 tot en met 17 jaar, 18 tot en met 55 jaar en 56 jaar en ouder was respectievelijk 75,2%, 71,7% en 61,5% positief voor SARS-CoV-2 bij de uitgangssituatie.

Analyses van 50% neutraliserende antistoftiters (NT50) tegen Omicron BA.4-5 en tegen een referentiestam bij deelnemers van 56 jaar en ouder die een boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 kregen in onderzoek 5, vergeleken met een subgroep van deelnemers van onderzoek 4 die een boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty kregen, toonden superioriteit aan van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 ten opzichte van Comirnaty op basis van geometrisch gemiddelde ratio (GMR), niet-inferioriteit op basis van verschil in percentages voor serologische respons met betrekking tot een respons tegen Omicron BA.4-5 en niet-inferioriteit van immuunrespons tegen de referentiestam op basis van GMR (tabel 3).

Analyses van NT50 tegen Omicron BA.4/BA.5 bij deelnemers van 18 tot en met 55 jaar, vergeleken met deelnemers van 56 jaar en ouder, die een boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 kregen in onderzoek 5 toonden niet-inferioriteit aan van respons tegen

Omicron BA.4-5 bij deelnemers van 18 tot en met 55 jaar, vergeleken met deelnemers van 56 jaar en ouder, voor zowel GMR als verschil in percentages voor serologische respons (tabel 3).

Het onderzoek beoordeelde ook het niveau van NT50 van de stam tegen Omicron BA.4-5 SARS-CoV-2 en de referentiestam vóór vaccinatie en 1 maand na vaccinatie bij deelnemers die een boosterdosis (vierde dosis) kregen (tabel 4).

Tabel 3. GMT's (NT50) voor SARS-CoV-2 en verschil in percentages van deelnemers met serologische respons 1 maand na de vaccinatiekuur – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 van onderzoek 5 en Comirnaty van subgroep van onderzoek 4 – deelnemers met en zonder bewijs van SARS-CoV-2-infectie – evalueerbare immunogeniciteitspopulatie

GMT's (NT50) voor SARS-CoV-2 1 maand na de vaccinatiekuur								
	Onderzoek 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				**Subgroep van onderzoek 4 Comirnaty**		**Vergelijking leeftijdsgroep**	**Vergelijking vaccingroep**
	18 tot en met 55 jaar		**56 jaar en ouder**		**56 jaar en ouder**		**Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 18 tot en met 55 jaar/≥ 56 jaar**	**≥ 56 jaar Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 /Comirnaty**
Neutralisatietest voor SARS-CoV-2	**n[a]**	**GMT[c] (95%-BI[c])**	**n[a]**	**GMT[b] (95%-BI[b])**	**n[a]**	**GMT[b] (95%-BI[b])**	**GMR[c] (95%-BI[c])**	**GMR[c] (95%-BI[c])**
Omicron BA.4-5 - NT50 (titer)[d]	297	4.455,9 (3.851,7; 5.154,8)	284	4.158,1 (3.554,8; 4.863,8)	282	938,9 (802,3; 1.098,8)	0,98 (0,83; 1,16)[e]	2,91 (2,45; 3,44)[f]
Referentiestam – NT50 (titer)[d]	-	-	286	16.250,1 (14.499,2; 18.212,4)	289	10.415,5 (9.366,7; 11.581,8)	-	1,38 (1,22; 1,56)[g]
Verschil in percentages van deelnemers met serologische respons 1 maand na de vaccinatiekuur								
	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				**Subgroep van onderzoek 4 Comirnaty**		**Vergelijking leeftijdsgroep**	**Vergelijking vaccingroep ≥ 56 jaar**
	18 tot en met 55 jaar		**56 jaar en ouder**		**56 jaar en ouder**		**Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 18 tot en met 55 jaar/≥ 56 jaar**	**Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 /Comirnaty**
Neutralisatietest voor SARS-CoV-2	**N[h]**	**n[i] (%) (95%-BI[k])**	**N[h]**	**n[i] (%) (95%-BI[k])**	**N[h]**	**n[i] (%) (95%-BI[j])**	**Verschil[k] (95%-BI[l])**	**Verschil[k] (95%-BI[l])**
Omicron BA.4-5 - NT50 (titer)[d]	294	180 (61,2) (55,4; 66,8)	282	188 (66,7) (60,8; 72,1)	273	127 (46,5) (40,5; 52,6)	-3,03 (-9,68; 3,63)[m]	26,77 (19,59; 33,95)[n]

Afkortingen: BI = betrouwbaarheidsinterval; GMR = geometrisch gemiddelde ratio; GMT = geometrisch gemiddelde titer; LLOQ = lower limit of quantitation (onderste grens van kwantificatie); LS = least squares (kleinste kwadraten); NT50 = 50% neutraliserende titer; SARS-CoV-2 = severe acute respiratory syndrome-coronavirus 2.
Opmerking: Serologische respons wordt gedefinieerd als het bereiken van een ≥ 4-voudige stijging ten opzichte van de uitgangssituatie. Als de meting in de uitgangssituatie lager is dan de LLOQ, wordt een testresultaat van ≥ 4 × LLOQ na vaccinatie beschouwd als een serologische respons

a. n = aantal deelnemers met geldige en vastgestelde testresultaten voor de gespecificeerde test bij het vermelde tijdpunt voor bloedafname.
b. GMT's en 2-zijdige 95%-BI's zijn berekend door middel van de machtsverheffing van de gemiddelde logaritme van de titers en de overeenkomstige BI's (gebaseerd op de t-distributie van Student). Testresultaten lager dan de LLOQ werden vastgelegd op 0,5 × LLOQ.
c. GMR's en 2-zijdige 95%-BI's zijn berekend door middel van machtsverheffing van het verschil van LS-gemiddelden en de overeenkomstige BI's op basis van de analyse van logaritmisch getransformeerde neutraliserende titers met gebruikmaking van een model van lineaire regressie met de termen neutraliserende titer in de uitgangssituatie (logaritmische schaal) en vaccingroep of leeftijdsgroep.
d. NT50 voor SARS-CoV-2 zijn bepaald met gebruikmaking van een gevalideerd testplatform met 384 wells (oorspronkelijke stam [USA-WA1/2020, geïsoleerd in januari 2020] en Omicron B.1.1.529 subvariant BA.4/BA.5).
e. Niet-inferioriteit wordt verklaard als de onderste grens van het 2-zijdige 95%-BI voor de GMR groter is dan 0,67.
f. Superioriteit wordt verklaard als de onderste grens van het 2-zijdige 95%-BI voor de GMR groter is dan 1.
g. Niet-inferioriteit wordt verklaard als de onderste grens van het 2-zijdige 95%-BI voor de GMR groter is dan 0,67 en de puntschatting van de GMR ≥ 0,8 is.
h. N = aantal deelnemers met geldige en vastgestelde testresultaten voor de gespecificeerde test op zowel het tijdpunt vóór vaccinatie als het vermelde tijdpunt voor bloedafname. Deze waarde is de noemer voor de procentuele berekening.
i. n = aantal deelnemers met serologische respons voor de vermelde test op het vermelde tijdpunt voor bloedafname.
j. Exact 2-zijdig BI, gebaseerd op de Clopper-Pearson-methode.
k. Verschil in aantallen, uitgedrukt in procenten.
l. 2-zijdig BI gebaseerd op de Miettinen-Nurminen-methode, gestratificeerd volgens categorie van neutraliserende titer bij de uitgangssituatie (< mediaan, ≥ mediaan) voor het verschil in aantallen. De mediaan van neutraliserende titers bij de uitgangssituatie werd berekend op basis van de gebundelde gegevens in 2 vergelijkende groepen.
m. Niet-inferioriteit wordt verklaard als de onderste grens van het 2-zijdige 95%-BI voor het verschil in percentages van deelnemers met serologische respons >- 10% is.
n. Niet-inferioriteit wordt verklaard als de onderste grens van het 2-zijdige 95%-BI voor het verschil in percentages van deelnemers met serologische respons >- 5% is.

Tabel 4. Geometrisch gemiddelde titers – subgroepen met Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 van onderzoek 5 – vóór en 1 maand na een boosterdosis (vierde dosis) – deelnemers van 12 jaar en ouder – met of zonder bewijs van infectie – evalueerbare immunogeniciteitspopulatie

Neutralisatietest voor SARS-CoV-2	**Tijdpunt voor bloedafname**	**Comirnaty Original/Omicron BA.4-5**					
		12 tot en met 17 jaar		**18 tot en met 55 jaar**		**56 jaar en ouder**	
		n[b]	**GMT[c] (95%-BI[c])**	**n[b]**	**GMT[c] (95%-BI[c])**	**n[b]**	**GMT[c] (95%-BI[c])**
Omicron BA.4-5 - NT50 (titer)[d]	Vóór vaccinatie	104	1.105,8 (835,1; 1.464,3)	294	569,6 (471,4; 688,2)	284	458,2 (365,2; 574,8)
	1 maand	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)
Referentiestam – NT50 (titer)[d]	Vóór vaccinatie	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 maand	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)

Afkortingen: BI = betrouwbaarheidsinterval; GMT = geometrisch gemiddelde titer; LLOQ = *lower limit of quantitation* (onderste grens van kwantificatie); NT50 = 50% neutraliserende titer; SARS-CoV-2 = *severe acute respiratory syndrome*-coronavirus 2.
a. In het protocol gespecificeerd tijdpunt voor bloedafname.
b. n = aantal deelnemers met geldige en vastgestelde testresultaten voor de gespecificeerde test bij het vermelde tijdpunt voor bloedafname.

c. GMT's en 2-zijdige 95%-BI's zijn berekend door middel van de machtsverheffing van de gemiddelde logaritme van de titers en de overeenkomstige BI's (gebaseerd op de t-distributie van Student). Testresultaten lager dan de LLOQ werden vastgelegd op 0,5 × LLOQ.
d. NT50 voor SARS-CoV-2 zijn bepaald met gebruikmaking van een gevalideerd testplatform met 384 wells (oorspronkelijke stam [USA-WA1/2020, geïsoleerd in januari 2020] en Omicron B.1.1.529 subvariant BA.4-5).

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

Werkzaamheid bij deelnemers van 16 jaar en ouder – na 2 doses
In het fase 2/3-deel van onderzoek 2 werden, op basis van gegevens die zijn verzameld tot en met 14 november 2020, ongeveer 44.000 deelnemers in gelijke mate gerandomiseerd; ze moesten 2 doses van het aanvankelijk goedgekeurde COVID-19-mRNA-vaccin of een placebo krijgen. De werkzaamheidsanalyses omvatten deelnemers die hun tweede vaccinatie binnen 19 tot 42 dagen na hun eerste vaccinatie kregen. De meerderheid (93,1%) van de gevaccineerden kreeg de tweede dosis 19 dagen tot 23 dagen na dosis 1. Volgens de planning worden de deelnemers gedurende maximaal 24 maanden na dosis 2 gevolgd, voor beoordelingen van de veiligheid en werkzaamheid tegen COVID-19. In het klinische onderzoek moesten de deelnemers een minimale tussenperiode van 14 dagen vóór en na toediening van een influenzavaccin in acht nemen om ofwel placebo of het COVID-19-mRNA-vaccin te krijgen. In het klinische onderzoek moesten de deelnemers een minimale tussenperiode van 60 dagen vóór en na ontvangst van bloed-/plasmaproducten of immunoglobulinen in acht nemen gedurende het gehele onderzoek en tot voltooiing ervan om ofwel placebo of het COVID-19-mRNA-vaccin te krijgen.

De populatie voor de analyse van het primaire werkzaamheidseindpunt bestond uit 36.621 deelnemers van 12 jaar en ouder (18.242 in de groep met het COVID-19-mRNA-vaccin en 18.379 in de placebogroep) voor wie er geen bewijzen waren voor een eerdere infectie met SARS-CoV-2 tot en met 7 dagen na de tweede dosis. Verder waren 134 deelnemers 16 tot en met 17 jaar oud (66 in de groep met het COVID-19-mRNA-vaccin en 68 in de placebogroep) en waren 1.616 deelnemers 75 jaar en ouder (804 in de groep met het COVID-19-mRNA-vaccin en 812 in de placebogroep).

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

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

Informatie over de werkzaamheid van het vaccin wordt gegeven in tabel 5.

Tabel 5. Werkzaamheid van het vaccin – eerste optreden van COVID-19 vanaf 7 dagen na dosis 2, volgens leeftijdssubgroep – deelnemers zonder bewijs van infectie vóór 7 dagen na dosis 2 – evalueerbare populatie voor werkzaamheid (7 dagen)

Eerste optreden van COVID-19 vanaf 7 dagen na dosis 2 bij deelnemers zonder bewijs van eerdere SARS-CoV-2-infectie*			
Subgroep	**COVID-19-mRNA-vaccin N[a] = 18.198 Gevallen n1[b] Bewakingsperiode[c] (n2[d])**	**Placebo N[a] = 18.325 Gevallen n1[b] Bewakingsperiode[c] (n2[d])**	**Werkzaamheid van vaccin % (95%-BI)[e]**
Alle deelnemers	8 2,214 (17.411)	162 2,222 (17.511)	95,0 (90,0; 97,9)
16 tot en met 64 jaar	7 1,706 (13.549)	143 1,710 (13.618)	95,1 (89,6; 98,1)
65 jaar en ouder	1 0,508 (3.848)	19 0,511 (3.880)	94,7 (66,7; 99,9)
65 tot en met 74 jaar	1 0,406 (3.074)	14 0,406 (3.095)	92,9 (53,1; 99,8)
75 jaar en ouder	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1; 100,0)

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

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

a. N = aantal deelnemers in de gespecificeerde groep.
b. n1 = aantal deelnemers die voldoen aan de definitie voor het eindpunt.
c. Totale bewakingsperiode in 1.000 persoonsjaren voor het gegeven eindpunt voor alle deelnemers binnen elke groep die risico lopen op het eindpunt. De periode voor het verzamelen van gevallen van COVID-19 loopt vanaf 7 dagen na dosis 2 tot het einde van de bewakingsperiode.
d. n2 = aantal deelnemers die risico lopen op het eindpunt.
e. Het tweezijdige betrouwbaarheidsinterval (BI) voor de werkzaamheid van het vaccin is afgeleid op basis van de voor de bewakingsperiode aangepaste Clopper-Pearson-methode. BI niet aangepast voor multipliciteit.

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

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

Bijgewerkte analyses van de werkzaamheid zijn uitgevoerd met aanvullende, bevestigde gevallen van COVID-19 die zijn verzameld tijdens de geblindeerde, placebogecontroleerde follow-up; ze geven bij de populatie voor de werkzaamheid een periode tot 6 maanden na dosis 2 weer.

De bijgewerkte informatie over de werkzaamheid van het vaccin wordt gegeven in tabel 6.

Tabel 6. Werkzaamheid van het vaccin – eerste optreden van COVID-19 vanaf 7 dagen na dosis 2, volgens leeftijdssubgroep – deelnemers zonder bewijs van eerdere SARS-CoV-2-infectie* vóór 7 dagen na dosis 2 – evalueerbare populatie voor werkzaamheid (7 dagen) tijdens de placebogecontroleerde follow-upperiode

Subgroep	COVID-19-mRNA-vaccin Na = 20.998 Gevallen n1b Bewakingsperiodec (n2d)	Placebo Na = 21.096 Gevallen n1b Bewakingsperiodec (n2d)	Werkzaamheid van vaccin % (95%-BIe)
Alle deelnemers[f]	77 6,247 (20.712)	850 6,003 (20.713)	91,3 (89,0; 93,2)
16 tot en met 64 jaar	70 4,859 (15.519)	710 4,654 (15.515)	90,6 (87,9; 92,7)
65 jaar en ouder	7 1,233 (4.192)	124 1,202 (4.226)	94,5 (88,3; 97,8)
65 tot en met 74 jaar	6 0,994 (3.350)	98 0,966 (3.379)	94,1 (86,6; 97,9)
75 jaar en ouder	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

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

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

a. N = aantal deelnemers in de gespecificeerde groep.
b. n1 = aantal deelnemers die voldoen aan de definitie voor het eindpunt.
c. Totale bewakingsperiode in 1.000 persoonsjaren voor het gegeven eindpunt voor alle deelnemers binnen elke groep die risico lopen op het eindpunt. De periode voor het verzamelen van gevallen van COVID-19 loopt vanaf 7 dagen na dosis 2 tot het einde van de bewakingsperiode.
d. n2 = aantal deelnemers die risico lopen op het eindpunt.
e. Het tweezijdige 95%-betrouwbaarheidsinterval (BI) voor de werkzaamheid van het vaccin is afgeleid op basis van de voor de bewakingsperiode aangepaste Clopper-Pearson-methode.
f. Omvatte bevestigde gevallen bij deelnemers van 12 tot en met 15 jaar: 0 in de groep met het COVID-19-mRNA-vaccin; 16 in de placebogroep.

In de periode waarin de variant van het Wuhan-/wildtype en de alfa-variant de belangrijkste stammen waren die circuleerden, bedroeg in de bijgewerkte werkzaamheidsanalyse de werkzaamheid van het COVID-19-mRNA-vaccin voor preventie van het eerste optreden van COVID-19 vanaf 7 dagen na dosis 2, vergeleken met placebo, 91,1% (95%-BI van 88,8% tot 93,0%) bij deelnemers in de evalueerbare populatie voor de werkzaamheid met of zonder bewijs van eerdere infectie met SARS-CoV-2.

Bovendien toonden de bijgewerkte werkzaamheidsanalyses volgens subgroep vergelijkbare puntschattingen voor de werkzaamheid aan voor alle groepen van geslacht, etnische afkomst, geografie en deelnemers met medische comorbiditeiten en obesitas die gepaard gaan met een hoog risico op ernstige COVID-19.

Werkzaamheid tegen ernstige COVID-19
Bijgewerkte werkzaamheidsanalyses van secundaire werkzaamheidseindpunten ondersteunden het voordeel van het COVID-19-mRNA-vaccin voor preventie van ernstige COVID-19.

Vanaf 13 maart 2021 wordt werkzaamheid van het vaccin tegen ernstige COVID-19 uitsluitend gegeven voor deelnemers met of zonder eerdere infectie met SARS-CoV-2 (tabel 7), omdat het aantal gevallen van COVID-19 bij deelnemers zonder eerdere infectie met SARS-CoV-2 hetzelfde was als

dat bij deelnemers met of zonder eerdere infectie met SARS-CoV-2 bij zowel de groep met het COVID-19-mRNA-vaccin als de placebogroep.

Tabel 7. Werkzaamheid van het vaccin – eerste optreden van ernstige COVID-19 bij deelnemers met of zonder eerdere SARS-CoV-2-infectie volgens definitie van de Food and Drug Administration (FDA)* na dosis 1 of vanaf 7 dagen na dosis 2 in de placebogecontroleerde follow-up

	COVID-19-mRNA-vaccin Gevallen n1[a] Bewakingsperiode (n2[b])	**Placebo Gevallen n1[a] Bewakingsperiode (n2[b])**	**Werkzaamheid van vaccin % (95%-BI[c])**
Na dosis 1[d]	1 8,439[e] (22.505)	30 8,288[e] (22.435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 dagen na dosis 2[f]	1 6,522[g] (21.649)	21 6,404[g] (21.730)	95,3 (70,9; 99,9)

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

* Ernstige ziekte van COVID-19 zoals gedefinieerd door de FDA is bevestigde COVID-19 en aanwezigheid van ten minste 1 van de volgende:

- klinische tekenen in rusttoestand die duiden op een ernstige systemische ziekte (ademhalingsritme ≥ 30 ademhalingen per minuut, hartslag ≥ 125 slagen per minuut, zuurstofsaturatie ≤ 93% bij kamerlucht op zeeniveau, of verhouding van partiële druk van arteriële zuurstof ten opzichte van fractionele geïnspireerde zuurstof < 300 mmHg);
- ademhalingsfalen (gedefinieerd als noodzaak van high-flow zuurstof, niet-invasieve beademing, kunstmatige beademing of extracorporele membraanoxygenatie [ECMO]);
- bewijs van shock (systolische bloeddruk < 90 mmHg, diastolische bloeddruk < 60 mmHg of noodzaak van vasopressoren);
- significante acute nier-, lever- of neurologische disfunctie;
- opname op een intensivecareafdeling;
- overlijden.

a. n1 = aantal deelnemers die voldoen aan de definitie voor het eindpunt.
b. n2 = aantal deelnemers die risico lopen op het eindpunt.
c. Het tweezijdige betrouwbaarheidsinterval (BI) voor de werkzaamheid van het vaccin is afgeleid op basis van de voor de bewakingsperiode aangepaste Clopper-Pearson-methode.
d. Werkzaamheid beoordeeld op basis van de gehele beschikbare populatie voor de werkzaamheid van dosis 1 (aangepaste *intention-to-treat*) die bestond uit alle gerandomiseerde deelnemers die ten minste 1 dosis van het onderzoeksmiddel hadden gekregen.
e. Totale bewakingsperiode in 1.000 persoonsjaren voor het gegeven eindpunt voor alle deelnemers binnen elke groep die risico lopen op het eindpunt. De periode voor het verzamelen van gevallen van COVID-19 loopt vanaf dosis 1 tot het einde van de bewakingsperiode.
f. Werkzaamheid beoordeeld op basis van de evalueerbare populatie voor de werkzaamheid (7 dagen) die bestond uit alle in aanmerking komende, gerandomiseerde deelnemers die alle doses van het onderzoeksmiddel hadden gekregen, zoals gerandomiseerd binnen de vooraf vastgelegde marge, en die volgens de clinicus geen andere belangrijke afwijkingen van het protocol hadden.
g. Totale bewakingsperiode in 1.000 persoonsjaren voor het gegeven eindpunt voor alle deelnemers binnen elke groep die risico lopen op het eindpunt. De periode voor het verzamelen van gevallen van COVID-19 loopt vanaf 7 dagen na dosis 2 tot het einde van de bewakingsperiode.

Werkzaamheid en immunogeniciteit bij adolescenten van 12 tot 15 jaar – na 2 doses

In een initiële analyse van onderzoek 2 bij adolescenten van 12 tot 15 jaar (met een mediane follow-upduur van > 2 maanden na dosis 2) zonder bewijs van eerdere infectie waren er geen gevallen bij de 1.005 deelnemers die het vaccin kregen en waren er 16 gevallen van de 978 die placebo kregen. De puntschatting voor de werkzaamheid is 100% (95%-betrouwbaarheidsinterval 75,3; 100,0). Bij deelnemers met of zonder bewijs van eerdere infectie waren er 0 gevallen bij de 1.119 die het vaccin kregen en 18 gevallen bij de 1.110 deelnemers die placebo kregen. Ook dit duidt erop dat de puntschatting voor de werkzaamheid 100% is (95%-betrouwbaarheidsinterval 78,1; 100,0).

De bijgewerkte werkzaamheidsanalyses werden uitgevoerd met aanvullende bevestigde COVID-19-gevallen die waren ontstaan tijdens de geblindeerde, placebogecontroleerde follow-upperiode die liep tot 6 maanden na dosis 2, in de werkzaamheidspopulatie.

In de bijgewerkte werkzaamheidsanalyse van onderzoek 2, bij adolescenten van 12 tot en met 15 jaar zonder tekenen van eerdere infectie, kwamen geen gevallen voor onder de 1.057 deelnemers die het vaccin hadden gekregen en 28 gevallen onder de 1.030 die placebo hadden gekregen. De puntschatting voor de werkzaamheid is 100% (95%-betrouwbaarheidsinterval 86,8; 100,0) in de periode waarin de alfa-variant de belangrijkste stam was die circuleerde. Bij deelnemers met of zonder tekenen van eerdere infectie kwamen 0 gevallen voor onder de 1.119 deelnemers die het vaccin hadden gekregen en 30 gevallen onder de 1.109 deelnemers die placebo hadden gekregen. Dit geeft ook aan dat de puntschatting voor de werkzaamheid 100% is (95%-betrouwbaarheidsinterval 87,5; 100,0).

In onderzoek 2 werd 1 maand na dosis 2 een analyse van neutraliserende titers voor SARS-CoV-2 uitgevoerd bij een willekeurig geselecteerde subgroep van deelnemers voor wie er geen serologisch of virologisch bewijs was van een doorgemaakte SARS-CoV-2-infectie tot en met 1 maand na dosis 2, waarbij de respons bij adolescenten van 12 tot 15 jaar oud (n = 190) werd vergeleken met de respons bij deelnemers van 16 tot 25 jaar oud (n = 170).

De verhouding van de geometrisch gemiddelde titers (GMT) bij de leeftijdsgroep van 12 tot 15 jaar tot de leeftijdsgroep van 16 tot 25 jaar was 1,76, met een 2-zijdig 95%-BI van 1,47 tot 2,10. Daarom is voldaan aan het criterium van de 1,5-voudige niet-inferioriteit aangezien de onderste grens van het 2-zijdig 95%-BI voor de geometrisch gemiddelde ratio (GMR) > 0,67 was.

Werkzaamheid en immunogeniciteit bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar (d.w.z. van 5 tot jonger dan 12 jaar) – na 2 doses
Onderzoek 3 is een fase 1/2/3-onderzoek dat bestond uit een open-label, dosisbepalend deel voor het vaccin (fase 1) en een multicenter, multinationaal, gerandomiseerd, placebogecontroleerd (met fysiologische zoutoplossing), waarnemergeblindeerd deel naar de werkzaamheid (fase 2/3) waarin deelnemers van 5 tot en met 11 jaar werden opgenomen. De meerderheid (94,4%) van de deelnemers die gerandomiseerd werden naar ontvangst van het vaccin, ontving de tweede dosis 19 dagen tot 23 dagen na dosis 1.

Initiële beschrijvende werkzaamheidsresultaten van het vaccin bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar zonder bewijs van eerdere infectie met SARS-CoV-2 worden gegeven in tabel 8. Bij deelnemers met bewijs van eerdere infectie met SARS-CoV-2 zijn er geen gevallen van COVID-19 waargenomen in de vaccingroep of in de placebogroep.

Tabel 8. Werkzaamheid van het vaccin – eerste optreden van COVID-19 vanaf 7 dagen na dosis 2: zonder bewijs van infectie vóór 7 dagen na dosis 2 – fase 2/3 –evalueerbare populatie van kinderen van 5 tot en met 11 jaar voor werkzaamheid

Eerste optreden van COVID-19 vanaf 7 dagen na dosis 2 bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar zonder bewijs van eerdere infectie met SARS-CoV-2*			
	COVID-19-mRNA-vaccin 10 microgram/dosis Na = 1.305 Gevallen n1b Bewakingsperiodec (n2d)	**Placebo Na = 663 Gevallen n1b Bewakingsperiodec (n2d)**	**Werkzaamheid van vaccin % (95%-BI)**
Kinderen van 5 tot en met 11 jaar	3 0,322 (1.273)	16 0,159 (637)	90,7 (67,7; 98,3)

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

* Deelnemers die geen bewijs van een eerdere SARS-CoV-2-infectie hadden (d.w.z. [serum-]negatief voor N-bindende antistof bij bezoek 1 en SARS-CoV-2 niet gedetecteerd met behulp van NAAT [neusswab] bij bezoek 1 en 2) en een negatieve NAAT (neusswab) hadden bij een ongepland bezoek vóór 7 dagen na dosis 2, werden in de analyse opgenomen.
a. N = aantal deelnemers in de gespecificeerde groep.
b. n1 = aantal deelnemers die voldoen aan de definitie voor het eindpunt.
c. Totale bewakingsperiode in 1.000 persoonsjaren voor het gegeven eindpunt voor alle deelnemers binnen elke groep die risico lopen op het eindpunt. De periode voor het verzamelen van gevallen van COVID-19 loopt vanaf 7 dagen na dosis 2 tot het einde van de bewakingsperiode.
d. n2 = aantal deelnemers die risico lopen op het eindpunt.

Een vooraf gespecificeerde, door hypothese gestuurde analyse van de werkzaamheid is uitgevoerd met aanvullende, bevestigde gevallen van COVID-19 die zijn verzameld tijdens de geblindeerde, placebogecontroleerde follow-up; ze geven bij de populatie voor de werkzaamheid een periode tot 6 maanden na dosis 2 weer.

In de werkzaamheidsanalyse van onderzoek 3, bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar zonder tekenen van eerdere infectie, waren er 10 gevallen onder de 2.703 deelnemers die het vaccin hadden gekregen en 42 gevallen onder de 1.348 die placebo hadden gekregen. De puntschatting voor de werkzaamheid is 88,2% (95%-betrouwbaarheidsinterval 76,2; 94,7) in de periode waarin de delta-variant de belangrijkste stam was die circuleerde. Bij deelnemers met of zonder tekenen van eerdere infectie waren er 12 gevallen onder de 3.018 deelnemers die het vaccin hadden gekregen en 42 gevallen onder de 1.511 deelnemers die placebo hadden gekregen. De puntschatting voor de werkzaamheid is 85,7% (95%-betrouwbaarheidsinterval 72,4; 93,2).

In onderzoek 3 toonde een analyse van 50% neutraliserende titers (NT50) voor SARS-CoV-2 1 maand na dosis 2 bij een willekeurig geselecteerde subgroep van deelnemers effectiviteit aan door immuunoverbrugging van immuunresponsen. Daarbij werden kinderen van 5 tot en met 11 jaar (d.w.z. van 5 tot jonger dan 12 jaar) in het fase 2/3-gedeelte van onderzoek 3 vergeleken met deelnemers van 16 tot 25 jaar in het fase 2/3-deel van onderzoek 2 voor wie er geen serologisch of virologisch bewijs was van een doorgemaakte SARS-CoV-2-infectie tot en met 1 maand na dosis 2, waarbij voldaan werd aan de vooraf gespecificeerde criteria voor immuunoverbrugging voor zowel geometrisch gemiddelde ratio (GMR) als verschil in serologische respons. De serologische respons werd gedefinieerd als het bereiken van een ten minste 4-voudige stijging van NT50 voor SARS-CoV-2 ten opzichte van de uitgangssituatie (vóór dosis 1).

De GMR van de NT50 voor SARS-CoV-2 1 maand na dosis 2 bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar (d.w.z. van 5 tot jonger dan 12 jaar) ten opzichte van die bij jongvolwassenen van 16 tot 25 jaar was 1,04 (2-zijdig 95%-BI: 0,93; 1,18). Bij deelnemers zonder bewijs van eerdere infectie met SARS-CoV-2 tot 1 maand na dosis 2 had 99,2% van de kinderen van 5 tot en met 11 jaar en 99,2% van de deelnemers van 16 tot 25 jaar 1 maand na dosis 2 een serologische respons. Het verschil in percentages van deelnemers met een serologische respons tussen de 2 leeftijdsgroepen (kinderen – jongvolwassenen) was 0,0% (2-zijdig 95%-BI: -2,0%; 2,2%). Deze informatie wordt gegeven in tabel 9.

Tabel 9. Samenvatting van geometrisch gemiddelde ratio voor 50% neutraliserende titer en verschil in percentages van deelnemers met serologische respons – vergelijking van kinderen van 5 tot en met 11 jaar (onderzoek 3) met deelnemers van 16 tot 25 jaar (onderzoek 2) – deelnemers zonder bewijs van infectie tot 1 maand na dosis 2 – subgroep met immuunoverbrugging – fase 2/3 – evalueerbare populatie voor immunogeniciteit

		COVID-19-mRNA-vaccin			
		10 microgram/dosis 5 tot 11 jaar N[a] = 264	30 microgram/dosis 16 tot 25 jaar N[a] = 253	5 tot en met 11 jaar/ 16 tot 25 jaar	
	Tijdpunt[b]	GMT[c] (95%-BI[c])	GMT[c] (95%-BI[c])	GMR[d] (95%-BI[d])	Doelstelling bereikt voor immuun-overbrugging[e] (J/N)
Geometrisch gemiddelde voor 50% neutralise-rende titer[f] (GMT[c])	1 maand na dosis 2	1.197,6 (1.106,1; 1.296,6)	1.146,5 (1.045,5; 1.257,2)	1,04 (0,93; 1,18)	J
	Tijdpunt[b]	n[g] (%) (95%-BI[h])	n[g] (%) (95%-BI[h])	Verschil %[i] (95%-BI[j])	Doelstelling bereikt voor immuun-overbrugging[k] (J/N)
Percentage serologische respons (%) voor 50% neutralise-rende titer[f]	1 maand na dosis 2	262 (99,2) (97,3; 99,9)	251 (99,2) (97,2; 99,9)	0,0 (-2,0; 2,2)	J

Afkortingen: BI = betrouwbaarheidsinterval; GMR = geometrisch gemiddelde ratio; GMT = geometrisch gemiddelde titer; LLOQ = *lower limit of quantitation* (onderste grens van kwantificatie); NAAT = nucleïnezuuramplificatietest; NT50 = 50% neutraliserende titer; SARS-CoV-2 = *severe acute respiratory syndrome*-coronavirus 2.

Opmerking: Deelnemers die geen serologisch of virologisch bewijs (tot 1 maand na de bloedafname na dosis 2) van eerdere SARS-CoV-2-infectie hadden (d.w.z. [serum-]negatief voor N-bindende antistof bij het bezoek van dosis 1 en 1 maand na dosis 2, SARS-CoV-2 niet gedetecteerd met behulp van NAAT [neusswab] bij de bezoeken van dosis 1 en dosis 2, bij ieder ongepland bezoek tot 1 maand na de bloedafname na dosis 2 een negatieve NAAT (neusswab) en geen medische voorgeschiedenis van COVID-19 hadden, werden in de analyse opgenomen.

Opmerking: Serologische respons wordt gedefinieerd als het bereiken van een ≥ 4-voudige stijging ten opzichte van de uitgangssituatie (vóór dosis 1). Als de meting in de uitgangssituatie lager is dan de LLOQ, wordt een testresultaat van ≥ 4 × LLOQ na vaccinatie beschouwd als een serologische respons.

a. N = aantal deelnemers met geldige en vastgestelde testresultaten vóór vaccinatie en 1 maand na dosis 2. Deze waarden zijn ook de noemers die worden gebruikt bij de procentuele berekeningen voor percentages van serologische respons.
b. In het protocol gespecificeerd tijdstip voor bloedafname.
c. GMT's en 2-zijdige 95%-BI's zijn berekend door middel van de machtsverheffing van de gemiddelde logaritme van de titers en de overeenkomstige BI's (gebaseerd op de t-distributie van Student). Testresultaten lager dan de LLOQ werden vastgelegd op 0,5 × LLOQ.
d. GMR's en 2-zijdige 95%-BI's zijn berekend door de machtsverheffing van het gemiddelde verschil in de logaritmen van de titers (5 tot en met 11 jaar min 16 tot 25 jaar) en de overeenkomstige BI's (gebaseerd op de t-distributie van Student).
e. Immuunoverbrugging, gebaseerd op de GMT, wordt verklaard als de ondergrens van het 2-zijdige 95%-BI voor de GMR groter is dan 0,67 en de puntschatting van de GMR ≥ 0,8 is.

f. NT50 voor SARS-CoV-2 werd bepaald met behulp van de *mNeonGreen Virus Microneutralization Assay* voor SARS-CoV-2. De test maakt gebruik van een fluorescent reportervirus afkomstig van de USA_WA1/2020-stam en virusneutralisatie wordt afgelezen op monolagen van Vero-cellen. Het monster met NT50 wordt gedefinieerd als de omgekeerde serumverdunning waarbij 50% van het virus wordt geneutraliseerd.
g. n = aantal deelnemers met serologische respons, gebaseerd op NT50 1 maand na dosis 2.
h. Exact 2-zijdig BI, gebaseerd op de Clopper-Pearson-methode.
i. Verschil in aantallen, uitgedrukt in procenten (5 tot en met 11 jaar min 16 tot 25 jaar).
j. 2-zijdig BI, gebaseerd op de Miettinen-Nurminen-methode voor het verschil in aantallen, uitgedrukt in procenten.
k. Immuunoverbrugging, gebaseerd op percentage serologische respons, wordt verklaard als de ondergrens van het 2-zijdige 95%-BI voor het verschil in serologische respons groter is dan -10,0%.

Immunogeniciteit bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar (d.w.z. van 5 tot jonger dan 12 jaar) – na een boosterdosis
Een boosterdosis van Comirnaty werd gegeven aan 401 willekeurig geselecteerde deelnemers van onderzoek 3. De effectiviteit van een boosterdosis voor de leeftijd van 5 tot en met 11 jaar is afgeleid van de immunogeniciteit. De immunogeniciteit daarvan werd beoordeeld met NT50 tegen de referentiestam SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020). Analyses van NT50 1 maand na de boosterdosis, vergeleken met voorafgaand aan de boosterdosis, toonden een aanzienlijke stijging van GMT's aan bij personen van 5 tot en met 11 jaar die geen serologisch of virologisch bewijs van eerdere SARS-CoV-2-infectie hadden tot en met 1 maand na dosis 2 en de boosterdosis. Deze analyse wordt samengevat in tabel 10.

Tabel 10. Samenvatting van geometrisch gemiddelde titers – NT50 – deelnemers zonder bewijs van infectie – fase 2/3 – immunogeniciteitsgroep – 5 tot en met 11 jaar oud – evalueerbare immunogeniciteitspopulatie

	Tijdpunt voor bloedafname[a]		
Test	**1 maand na boosterdosis (n[b]=67)** **GMT[c] (95%-BI[c])**	**1 maand na dosis 2 (n[b]=96)** **GMT[c] (95%-BI[c])**	**1 maand na boosterdosis/ 1 maand na dosis 2** **GMR[d] (95%-BI[d])**
Neutralisatietest voor SARS-CoV-2 – NT50 (titer)	2.720,9 (2.280,1; 3.247,0)	1.253,9 (1.116,0; 1.408,9)	2,17 (1,76; 2,68)

Afkortingen: BI = betrouwbaarheidsinterval; GMR = geometrisch gemiddelde ratio; GMT = geometrisch gemiddelde titer; LLOQ = *lower limit of quantitation* (onderste grens van kwantificatie); NT50 = 50% neutraliserende titer; SARS-CoV-2 = *severe acute respiratory syndrome*-coronavirus 2.
a. In het protocol gespecificeerd tijdpunt voor bloedafname.
b. n = aantal deelnemers met geldige en vastgestelde testresultaten voor de gespecificeerde test bij de vermelde dosis/het vermelde tijdpunt voor bloedafname.
c. GMT's en 2-zijdige 95%-BI's zijn berekend door middel van de machtsverheffing van de gemiddelde logaritme van de titers en de overeenkomstige BI's (gebaseerd op de t-distributie van Student). Testresultaten lager dan de LLOQ werden vastgelegd op 0,5 × LLOQ.
d. GMR's en 2-zijdige 95%-BI's zijn berekend door de machtsverheffing van het gemiddelde verschil in de logaritmen van de titers (1 maand na de boosterdosis min 1 maand na dosis 2) en het overeenstemmende BI (gebaseerd op de t-distributie van Student).

Pediatrische patiënten

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Niet van toepassing.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

Algemene toxiciteit

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

Genotoxiciteit/carcinogeniciteit

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

Reproductietoxiciteit

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

((4-hydroxybutyl)azaandiyl)bis(hexaan-6,1-diyl)bis(2-hexyldecanoaat) (ALC-0315)
2-[(polyethyleenglycol)-2000]-N,N-ditetradecylacetamide (ALC-0159)
1,2-distearoyl-sn-glycero-3-fosfocholine (DSPC)
Cholesterol
Trometamol
Trometamolhydrochloride
Sucrose
Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacons

Het vaccin wordt bevroren bij -90 °C tot -60 °C ontvangen.
Bevroren vaccin kan na ontvangst bij -90 °C tot -60 °C of bij 2 °C tot 8 °C worden bewaard.

18 maanden indien bewaard bij -90 °C tot -60 °C.
Binnen de houdbaarheid van 18 maanden kunnen de ontdooide (eerder bevroren) injectieflacons gedurende maximaal 10 weken worden bewaard tussen 2 °C en 8 °C.

Ontdooiingsprocedure
Wanneer het vaccin bevroren bij -90 °C tot -60 °C wordt bewaard, kunnen verpakkingen met 10 injectieflacons gedurende 4 uur worden ontdooid bij 2 °C tot 8 °C of kunnen afzonderlijke injectieflacons gedurende 30 minuten worden ontdooid bij kamertemperatuur (maximaal 30 °C).

Ontdooide (eerder bevroren) injectieflacons
Bewaring en transport gedurende 10 weken bij 2 °C tot 8 °C binnen de houdbaarheid van 18 maanden.

- Wanneer het vaccin naar een bewaring bij 2 °C tot 8 °C wordt verplaatst, moet op de omdoos de bijgewerkte houdbaarheidsdatum worden genoteerd en moet het vaccin vóór de bijgewerkte houdbaarheidsdatum worden gebruikt of dan worden weggegooid. De oorspronkelijke houdbaarheidsdatum moet worden doorgestreept.
- Als het vaccin bij 2 °C tot 8 °C wordt ontvangen, moet het bij 2 °C tot 8 °C worden bewaard. De houdbaarheidsdatum op de omdoos moet zijn bijgewerkt, zodat deze de gekoelde houdbaarheidsdatum weergeeft, en de oorspronkelijke houdbaarheidsdatum moet zijn doorgestreept.

Vóór gebruik kunnen de ongeopende injectieflacons maximaal 12 uur bij temperaturen tussen 8 °C en 30 °C worden bewaard.
Ontdooide injectieflacons kunnen bij kamerlichtcondities worden gehanteerd.

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

Afhandeling van temperatuurafwijkingen tijdens gekoelde bewaring

- Stabiliteitsgegevens duiden erop dat de ongeopende injectieflacon geschikt blijft voor gebruik gedurende maximaal 10 weken indien bewaard bij temperaturen van -2 °C tot +2 °C, en binnen de bewaarperiode van 10 weken tussen 2 °C en 8 °C.
- Stabiliteitsgegevens duiden erop dat de injectieflacon maximaal 24 uur kan worden bewaard bij temperaturen van 8 °C tot 30 °C, inclusief de maximaal 12 uur na de eerste keer te zijn aangeprikt.

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

Verdund geneesmiddel

Na verdunning met natriumchlorideoplossing (9 mg/ml; 0,9%) voor injectie zijn chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik aangetoond gedurende 12 uur bij 2 °C tot 30 °C, inclusief een transporttijd van maximaal 6 uur. Vanuit microbiologisch standpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt, tenzij de methode voor verdunning het risico op microbiële verontreiniging uitsluit. Als het niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn bij gebruik de bewaartijden en -condities de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de vriezer bij -90 °C tot -60 °C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

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

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

1,3 ml concentraat voor dispersie in een heldere injectieflacon voor meervoudige dosering (type I-glas) van 2 ml met een stop (synthetisch broombutylrubber) en een oranje plastic flip-offdop met aluminium verzegeling. Elke injectieflacon bevat 10 doses; zie rubriek 6.6.

Verpakkingsgrootte: 10 injectieflacons

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Instructies voor hanteren vóór gebruik

Comirnaty Omicron XBB.1.5 moet door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg worden bereid met een aseptische techniek om de steriliteit van de bereide dispersie te verzekeren.

- **Controleer** of de injectieflacon een **oranje plastic dop** heeft en of de **productnaam Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 microgram/dosis concentraat voor dispersie voor injectie** is (kinderen van 5 tot en met 11 jaar).
- Als de injectieflacon een andere productnaam vermeldt op het etiket, raadpleeg dan de Samenvatting van de productkenmerken voor die formulering.
- Als de injectieflacon bevroren wordt bewaard, moet de inhoud vóór gebruik worden ontdooid. Breng bevroren injectieflacons over naar een omgeving van 2 °C tot 8 °C om te ontdooien; het kan 4 uur duren om een verpakking met 10 injectieflacons te ontdooien. Zorg ervoor dat de injectieflacons vóór gebruik volledig zijn ontdooid.
- Wanneer de injectieflacons naar bewaring bij 2 °C tot 8 °C worden verplaatst, moet de houdbaarheidsdatum op de doos worden bijgewerkt.
- Ongeopende injectieflacons kunnen **maximaal 10 weken bij 2 °C tot 8 °C worden bewaard**; de gedrukte uiterste houdbaarheidsdatum (EXP) mag niet worden overschreden.
- Als alternatief kunnen afzonderlijke, bevroren injectieflacons gedurende 30 minuten bij temperaturen tot 30 °C worden ontdooid.
- Vóór gebruik kan de ongeopende injectieflacon maximaal 12 uur bij een temperatuur tot 30 °C worden bewaard. Ontdooide injectieflacons kunnen bij kamerlichtcondities worden gehanteerd.

Verdunnen

- Laat de ontdooide injectieflacon op kamertemperatuur komen en keer de injectieflacon voorafgaand aan verdunning voorzichtig 10 maal om. Niet schudden.
- Vóór verdunning kan de ontdooide dispersie witte tot gebroken witte, ondoorzichtige, amorfe deeltjes bevatten.
- Verdun het ontdooide vaccin in zijn oorspronkelijke injectieflacon met **1,3 ml natriumchlorideoplossing (9 mg/ml; 0,9%) voor injectie** met behulp van een naald van 21 gauge of dunner en aseptische technieken.
- Maak, alvorens de naald te verwijderen uit de stop van de injectieflacon, de druk in de injectieflacon gelijk door 1,3 ml lucht op te trekken in de lege spuit voor verdunningsmiddel.
- Keer de verdunde dispersie voorzichtig 10 maal om. Niet schudden.
- Het verdunde vaccin moet een witte tot gebroken witte dispersie zijn waarin geen deeltjes zichtbaar zijn. Gebruik het verdunde vaccin niet als er vreemde deeltjes aanwezig zijn of als er sprake is van verkleuring.
- Noteer na verdunning op de injectieflacons de **betreffende datum en het betreffende tijdstip voor weggooien**.
- Bewaar ze **na verdunning** bij 2 °C tot 30 °C en gebruik ze binnen **12 uur**.

- Vries de verdunde dispersie niet in en schud er niet mee. Laat de verdunde dispersie, indien gekoeld, vóór gebruik op kamertemperatuur komen.

Bereiden van doses van 0,2 ml

- Na verdunning bevat de injectieflacon 2,6 ml, waaruit 10 doses van 0,2 ml kunnen worden opgetrokken.
- Reinig op aseptische wijze de stop van de injectieflacon met een antiseptisch doekje voor eenmalig gebruik.
- Trek 0,2 ml Comirnaty Omicron XBB.1.5 op voor kinderen van 5 tot en met 11 jaar. Gebruik **spuiten en/of naalden met een kleine dode ruimte** om 10 doses uit een enkele injectieflacon te kunnen optrekken. De dode ruimte van de combinatie van spuit en naald mag maximaal 35 microliter zijn. Als standaardspuiten en -naalden worden gebruikt, is er mogelijk niet voldoende volume om tien doses uit een enkele injectieflacon op te trekken.
- Elke dosis moet 0,2 ml vaccin bevatten.
- Gooi de injectieflacon en het overblijvende volume weg als de hoeveelheid vaccin die in de injectieflacon overblijft, geen volledige dosis van 0,2 ml kan opleveren.
- Gooi ongebruikt vaccin binnen 12 uur na verdunning weg.

Verwijderen

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

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

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

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

EU/1/20/1528/021

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21 december 2020
Datum van laatste verlenging: 10 oktober 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

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

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

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 microgram/dosis dispersie voor injectie
COVID-19-mRNA-vaccin

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Dit is een injectieflacon met een blauwe dop voor eenmalige of meervoudige dosering. Niet verdunnen vóór gebruik.

Eén injectieflacon voor eenmalige dosering bevat 1 dosis van 0,3 ml; zie rubriek 4.2 en 6.6.

Eén injectieflacon voor meervoudige dosering (2,25 ml) bevat 6 doses van 0,3 ml; zie rubriek 4.2 en 6.6.

Eén dosis (0,3 ml) bevat 10 microgram raxtozinameran, een COVID-19-mRNA-vaccin (nucleoside-gemodificeerd, ingebed in lipidenanodeeltjes).

Raxtozinameran is een enkelstrengs, 5'-*capped* boodschapper-RNA (mRNA), geproduceerd met behulp van een celvrije in-vitrotranscriptie van de overeenkomende DNA-sjablonen, die voor het virale spike-eiwit (S-eiwit) van SARS-CoV-2 (Omicron XBB.1.5) coderen.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Dispersie voor injectie.
Het vaccin is een heldere tot enigszins melkachtige, bevroren dispersie (pH: 6,9 - 7,9).

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 microgram/dosis dispersie voor injectie is geïndiceerd voor actieve immunisatie bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar, ter preventie van COVID-19 die wordt veroorzaakt door SARS-CoV-2.

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Kinderen van 5 tot en met 11 jaar (d.w.z. van 5 tot jonger dan 12 jaar)
Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 microgram/dosis dispersie voor injectie wordt intramusculair toegediend als een enkele dosis van 0,3 ml voor kinderen van 5 tot en met 11 jaar, ongeacht de voorafgaande COVID-19-vaccinatiestatus (zie rubriek 4.4 en 5.1).

Voor personen die eerder zijn gevaccineerd met een COVID-19-vaccin moet Comirnaty Omicron XBB.1.5 ten minste 3 maanden na de meest recente dosis van een COVID-19-vaccin worden toegediend.

Ernstig immuungecompromitteerde personen van 5 jaar en ouder
Bij personen die ernstig immuungecompromitteerd zijn, kunnen aanvullende doses worden toegediend in overeenstemming met de nationale aanbevelingen (zie rubriek 4.4).

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 microgram/dosis mag uitsluitend worden gebruikt voor kinderen van 5 tot en met 11 jaar oud.

Pediatrische patiënten
Er zijn pediatrische formuleringen beschikbaar voor zuigelingen en kinderen van 6 maanden tot en met 4 jaar. Raadpleeg voor details de Samenvatting van de productkenmerken voor andere formuleringen.

De veiligheid en werkzaamheid van het vaccin bij zuigelingen jonger dan 6 maanden zijn nog niet vastgesteld.

Wijze van toediening

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 microgram/dosis dispersie voor injectie moet intramusculair worden toegediend (zie rubriek 6.6). Niet verdunnen vóór gebruik.

De plaats is bij voorkeur de deltaspier van de bovenarm.

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

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

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

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

Injectieflacons voor eenmalige dosering
De injectieflacons van Comirnaty Omicron XBB.1.5 voor eenmalige dosering bevatten 1 vaccindosis van 0,3 ml.
- Een enkele dosis van 0,3 ml Comirnaty Omicron XBB.1.5 moet worden opgetrokken.
- De injectieflacon en het overblijvende volume moeten worden weggegooid.
- Overblijvend vaccin van meerdere injectieflacons mag niet worden samengevoegd.

Injectieflacons voor meervoudige dosering
De injectieflacons van Comirnaty Omicron XBB.1.5 voor meervoudige dosering bevatten 6 vaccindoses van 0,3 ml. Om 6 doses uit een enkele injectieflacon te kunnen optrekken, moeten spuiten en/of naalden met een kleine dode ruimte worden gebruikt. De dode ruimte van de combinatie van spuit en naald mag maximaal 35 microliter zijn. Als standaardspuiten en -naalden worden gebruikt, is er mogelijk niet voldoende volume om een zesde dosis uit een enkele injectieflacon op te trekken. Ongeacht het type spuit en naald:
- Elke dosis moet 0,3 ml vaccin bevatten.
- Als de hoeveelheid vaccin die in de injectieflacon overblijft geen volledige dosis van 0,3 ml kan opleveren, moeten de injectieflacon en het overblijvende volume worden weggegooid.
- Overblijvend vaccin van meerdere injectieflacons mag niet worden samengevoegd.

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

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

Algemene aanbevelingen

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

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

Myocarditis en pericarditis
Er is een verhoogd risico op myocarditis en pericarditis na vaccinatie met Comirnaty. Deze aandoeningen kunnen binnen enkele dagen na vaccinatie optreden en deden zich voornamelijk voor binnen 14 dagen. Ze werden vaker waargenomen na de tweede vaccinatie, en vaker bij jongens en jonge mannen (zie rubriek 4.8). De beschikbare gegevens wijzen erop dat de meeste gevallen herstellen. In sommige gevallen was ondersteuning op de intensive care nodig en er zijn fatale gevallen waargenomen.

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg moeten alert zijn op de tekenen en symptomen van myocarditis en pericarditis. Gevaccineerde personen (waaronder ouders of zorgverleners) moeten worden geïnstrueerd om onmiddellijk medische hulp in te roepen indien zij symptomen ontwikkelen die wijzen op myocarditis of pericarditis zoals (acute en aanhoudende) pijn op de borst, kortademigheid of hartkloppingen na vaccinatie.

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg moeten de richtlijnen en/of specialisten raadplegen om deze aandoening te diagnosticeren en te behandelen.

Angstgerelateerde reacties
Angstgerelateerde reacties, waaronder vasovagale reacties (syncope), hyperventilatie of stressgerelateerde reacties (bijvoorbeeld duizeligheid, hartkloppingen, versnelde hartslag, veranderingen in bloeddruk, paresthesie, hypo-esthesie en zweten), kunnen zich in verband met het vaccinatieproces zelf voordoen. Stressgerelateerde reacties zijn tijdelijk van aard en verdwijnen vanzelf. Personen moeten worden geadviseerd dat ze de vaccinatieverlener van de symptomen op de hoogte moeten stellen voor evaluatie. Het is belangrijk dat voorzorgen worden genomen om letsel als gevolg van flauwvallen te voorkomen.

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

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

Immuungecompromitteerde personen
De werkzaamheid en veiligheid van het vaccin zijn niet beoordeeld bij immuungecompromitteerde personen, waaronder personen die met immunosuppressiva worden behandeld. De werkzaamheid van Comirnaty Omicron XBB.1.5 kan minder zijn bij immuungecompromitteerde personen.

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

Beperkingen van de effectiviteit van het vaccin
Zoals met alle vaccins is het mogelijk dat een vaccinatie met Comirnaty Omicron XBB.1.5 niet bij alle gevaccineerden bescherming biedt. Personen zijn mogelijk pas 7 dagen na hun vaccinatie volledig beschermd.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

Er is geen onderzoek naar gelijktijdige toediening van Comirnaty Omicron XBB.1.5 met andere vaccins uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn nog geen gegevens beschikbaar over het gebruik van Comirnaty Omicron XBB.1.5 tijdens de zwangerschap.

Uit een grote hoeveelheid observationele gegevens over zwangere vrouwen die tijdens het tweede en derde trimester gevaccineerd zijn met het aanvankelijk goedgekeurde Comirnaty-vaccin blijkt echter geen toegenomen aantal negatieve zwangerschapsuitkomsten. Hoewel op dit moment gegevens over zwangerschapsuitkomsten na vaccinatie in het eerste trimester beperkt zijn, is er geen verhoogd risico op een miskraam waargenomen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten voor de zwangerschap, de ontwikkeling van het embryo/de foetus, de bevalling of postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3). Op basis van gegevens die beschikbaar zijn over andere vaccinvarianten kan Comirnaty Omicron XBB.1.5 tijdens de zwangerschap worden gebruikt.

Borstvoeding

Er zijn nog geen gegevens beschikbaar over het gebruik van Comirnaty Omicron XBB.1.5 tijdens borstvoeding.

Er worden echter geen effecten op met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen verwacht aangezien de systemische blootstelling van de borstvoeding gevende vrouw aan het vaccin verwaarloosbaar is. Observationele gegevens over vrouwen die borstvoeding gaven na vaccinatie met het aanvankelijk goedgekeurde Comirnaty-vaccin wezen niet op een risico op negatieve effecten bij met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen. Comirnaty Omicron XBB.1.5 kan tijdens borstvoeding worden gebruikt.

Vruchtbaarheid

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

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

Comirnaty Omicron XBB.1.5 heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Bepaalde bijwerkingen die in rubriek 4.8 worden vermeld, kunnen echter tijdelijk een invloed hebben op de rijvaardigheid of op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De veiligheid van Comirnaty Omicron XBB.1.5 is afgeleid van veiligheidsgegevens van het vorige Comirnaty-vaccin.

Kinderen van 5 tot en met 11 jaar (d.w.z. van 5 tot jonger dan 12 jaar) – na 2 doses
In onderzoek 3 kregen in totaal 3.109 kinderen van 5 tot en met 11 jaar ten minste 1 dosis van het aanvankelijk goedgekeurde Comirnaty-vaccin 10 microgram en kregen in totaal 1.538 kinderen van 5 tot en met 11 jaar een placebo. Op het moment van de analyse van fase 2/3-onderzoek 3, met gegevens tot en met de afsluitende datum van 20 mei 2022, werden 2.206 (1.481 Comirnaty 10 microgram en 725 placebo) kinderen gedurende ≥ 4 maanden na de tweede dosis in de placebogecontroleerde, geblindeerde follow-upperiode gevolgd. De veiligheidsevaluatie voor onderzoek 3 loopt nog.

Het algemene veiligheidsprofiel van Comirnaty bij deelnemers van 5 tot 11 jaar was vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel dat is waargenomen bij deelnemers van 16 jaar en ouder. De meest frequent voorkomende bijwerkingen bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar die 2 doses hadden gekregen, waren injectieplaatspijn (> 80%), vermoeidheid (> 50%), hoofdpijn (> 30%), injectieplaatsroodheid en zwelling van injectieplaats (≥ 20%), myalgie, koude rillingen en diarree (> 10%).

Kinderen van 5 tot en met 11 jaar (d.w.z. van 5 tot jonger dan 12 jaar) – na een boosterdosis
In een subgroep van onderzoek 3 kregen in totaal 2.408 kinderen van 5 tot en met 11 jaar ten minste 5 maanden (bereik van 5,3 tot 19,4 maanden) na voltooiing van de primaire reeks een boosterdosis van Comirnaty 10 mcg. De analyse van de subgroep van fase 2/3-onderzoek 3 is gebaseerd op de gegevens tot en met de afsluitende datum van 28 februari 2023 (mediane follow-upperiode van 6,4 maanden).

Het algemene veiligheidsprofiel voor de boosterdosis was vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel waargenomen na de primaire kuur. De meest frequent voorkomende bijwerkingen na de boosterdosis bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar waren injectieplaatspijn (> 60%), vermoeidheid (> 30%), hoofdpijn (> 20%), myalgie, koude rillingen, injectieplaatsroodheid en zwelling van injectieplaats (> 10%).

Adolescenten van 12 tot 15 jaar – na 2 doses
In een analyse van langetermijn-veiligheidsfollow-up in onderzoek 2 waren 2.260 adolescenten (1.131 Comirnaty en 1.129 placebo) 12 tot 15 jaar oud. Van hen werden 1.559 adolescenten (786 Comirnaty en 773 placebo) gevolgd gedurende ≥ 4 maanden na de tweede dosis.

Het algemene veiligheidsprofiel van Comirnaty bij adolescenten van 12 tot 15 jaar was vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel dat is waargenomen bij deelnemers van 16 jaar en ouder. De meest frequent voorkomende bijwerkingen bij adolescenten van 12 tot 15 jaar die 2 doses hadden gekregen, waren injectieplaatspijn (> 90%), vermoeidheid en hoofdpijn (> 70%), myalgie en koude rillingen (> 40%), artralgie en pyrexie (> 20%).

Deelnemers van 16 jaar en ouder – na 2 doses
In onderzoek 2 kregen in totaal 22.026 deelnemers van 16 jaar of ouder ten minste 1 dosis Comirnaty 30 mcg en kregen in totaal 22.021 deelnemers van 16 jaar of ouder een placebo (waaronder respectievelijk 138 en 145 adolescenten van 16 en 17 jaar oud in de vaccingroep en de placebogroep). In totaal kregen 20.519 deelnemers van 16 jaar of ouder 2 doses Comirnaty.

Op het moment van de analyse van onderzoek 2, met de afsluitende datum van 13 maart 2021 voor de gegevens van de placebogecontroleerde, geblindeerde follow-upperiode tot en met de datum van opheffen van de blindering voor de deelnemers, werden in totaal 25.651 (58,2%) deelnemers (13.031 Comirnaty en 12.620 placebo) van 16 jaar en ouder gedurende ≥ 4 maanden na de tweede dosis gevolgd. Deze analyse omvatte in totaal 15.111 (7.704 Comirnaty en 7.407 placebo) deelnemers van 16 tot en met 55 jaar oud en in totaal 10.540 (5.327 Comirnaty en 5.213 placebo) deelnemers van 56 jaar en ouder.

De meest frequent voorkomende bijwerkingen bij deelnemers van 16 jaar en ouder die 2 doses hadden gekregen, waren: injectieplaatspijn (> 80%), vermoeidheid (> 60%), hoofdpijn (> 50%), myalgie (> 40%), koude rillingen (> 30%), artralgie (> 20%), pyrexie en zwelling van injectieplaats (> 10%); ze waren doorgaans licht of matig intens en verdwenen binnen een paar dagen na vaccinatie. Een iets lagere frequentie van reactogeniciteitsvoorvallen ging gepaard met een hogere leeftijd.

Het veiligheidsprofiel bij 545 deelnemers van 16 jaar en ouder die Comirnaty kregen en seropositief waren voor SARS-CoV-2 in de uitgangssituatie was vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel dat is waargenomen bij de algemene populatie.

Deelnemers van 12 jaar en ouder – na een boosterdosis
Een subgroep van deelnemers van fase 2/3-onderzoek 2 met daarin 306 volwassenen van 18 tot 55 jaar oud, die de oorspronkelijke kuur van 2 doses Comirnaty hadden voltooid, kregen ongeveer 6 maanden (bereik van 4,8 tot 8,0 maanden) na toediening van dosis 2 een boosterdosis van Comirnaty. Voor deelnemers die een boosterdosis kregen, bedroeg de mediane follow-upperiode in het algemeen 8,3 maanden (bereik: 1,1 tot 8,5 maanden) en voor 301 deelnemers bedroeg de follow-upperiode ≥ 6 maanden na de boosterdosis tot de afsluitende datum (22 november 2021).

Het algemene veiligheidsprofiel voor de boosterdosis was vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel waargenomen na 2 doses. De meest frequent voorkomende bijwerkingen bij deelnemers van 18 tot 55 jaar oud waren injectieplaatspijn (> 80%), vermoeidheid (> 60%), hoofdpijn (> 40%), myalgie (> 30%), koude rillingen en artralgie (> 20%).

In onderzoek 4, een placebogecontroleerd boosteronderzoek, kregen deelnemers van 16 jaar en ouder die uit onderzoek 2 werden gerekruteerd ten minste 6 maanden na de tweede dosis Comirnaty een boosterdosis van Comirnaty (5.081 deelnemers) of placebo (5.044 deelnemers). Voor deelnemers die een boosterdosis kregen, bedroeg de mediane follow-upperiode in het algemeen 2,8 maanden (bereik: 0,3 tot 7,5 maanden) na de boosterdosis in de geblindeerde, placebogecontroleerde follow-upperiode tot de afsluitende datum (8 februari 2022). Van deze deelnemers werden 1.281 deelnemers (895 Comirnaty en 386 placebo) gevolgd gedurende ≥ 4 maanden na de boosterdosis van Comirnaty. Er werden geen nieuwe bijwerkingen van Comirnaty vastgesteld.

Een subgroep van deelnemers van fase 2/3-onderzoek 2 met daarin 825 adolescenten van 12 tot 15 jaar oud, die de oorspronkelijke kuur van 2 doses Comirnaty hadden voltooid, kregen ongeveer 11,2 maanden (bereik van 6,3 tot 20,1 maanden) na toediening van dosis 2 een boosterdosis van Comirnaty. Voor deelnemers die een boosterdosis kregen, bedroeg de mediane follow-upperiode in het algemeen 9,5 maanden (bereik: 1,5 tot 10,7 maanden) op basis van de gegevens tot en met de afsluitende datum (3 november 2022). Er werden geen nieuwe bijwerkingen van Comirnaty vastgesteld.

Boosterdosis na primaire vaccinatie met een ander goedgekeurd COVID-19-vaccin
In 5 onafhankelijke onderzoeken naar het gebruik van een boosterdosis van Comirnaty bij personen die de primaire vaccinatie hadden voltooid met een ander goedgekeurd COVID-19-vaccin (heterologe boosterdosis), werden geen nieuwe veiligheidsproblemen vastgesteld.

Voor Omicron aangepast Comirnaty
Kinderen van 5 tot en met 11 jaar (d.w.z. van 5 tot jonger dan 12 jaar) – na de boosterdosis (vierde dosis)
In een subgroep van onderzoek 6 (fase 3) kregen 113 deelnemers van 5 tot en met 11 jaar die 3 doses van Comirnaty hadden voltooid, een boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 microgram) 2,6 tot 8,5 maanden na toediening van dosis 3. Deelnemers die een boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 kregen, werden gedurende een mediane periode van ten minste 1,6 maanden gevolgd.

Het algemene veiligheidsprofiel voor de boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 was vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel waargenomen na 3 doses. De meest frequent voorkomende bijwerkingen bij deelnemers van 5 tot en met 11 jaar waren injectieplaatspijn (> 60%), vermoeidheid (> 40%), hoofdpijn (> 20%) en spierpijn (> 10%).

Deelnemers van 12 jaar en ouder – na een boosterdosis van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (vierde dosis)
In een subgroep van onderzoek 5 (fase 2/3) kregen 107 deelnemers van 12 tot en met 17 jaar, 313 deelnemers van 18 tot en met 55 jaar en 306 deelnemers van 56 jaar en ouder die 3 doses van Comirnaty hadden voltooid, een boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 microgram) 5,4 tot 16,9 maanden na toediening van dosis 3. Deelnemers die een boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 kregen, werden gedurende een mediane periode van ten minste 1,5 maanden gevolgd.

Het algemene veiligheidsprofiel voor de boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 was vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel waargenomen na 3 doses. De meest frequent voorkomende bijwerkingen bij deelnemers van 12 jaar en ouder waren injectieplaatspijn (> 60%), vermoeidheid (> 50%), hoofdpijn (> 40%), spierpijn (> 20%), koude rillingen (> 10%) en gewrichtspijn (> 10%).

Lijst in tabelvorm van bijwerkingen afkomstig van klinische onderzoeken met Comirnaty en Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 en van ervaring met Comirnaty na verlening van de handelsvergunning bij personen van 5 jaar en ouder

Bijwerkingen die zijn waargenomen tijdens klinische onderzoeken worden hieronder vermeld overeenkomstig de volgende frequentiecategorieën: zeer vaak (≥1/10), vaak (≥1/100, <1/10), soms (≥1/1.000, <1/100), zelden (≥1/10.000, <1/1.000), zeer zelden (<1/10.000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1. Bijwerkingen van Comirnaty en Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 in klinische onderzoeken en bij ervaring met Comirnaty na verlening van de handelsvergunning bij personen van 5 jaar en ouder

Systeem/orgaanklasse	**Frequentie**	**Bijwerkingen**
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Vaak	Lymfadenopathie[a]
Immuunsysteemaandoeningen	Soms	Overgevoeligheidsreacties (bijv. rash, pruritus, urticaria[b], angio-oedeem[b])
	Niet bekend	Anafylaxie
Voedings- en stofwisselings-stoornissen	Soms	Verminderde eetlust
Psychische stoornissen	Soms	Insomnia
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Hoofdpijn
	Soms	Duizeligheid[d]; lethargie
	Zelden	Acute perifere gelaatsparalyse[c]
	Niet bekend	Paresthesie[d]; hypo-esthesie[d]
Hartaandoeningen	Zeer zelden	Myocarditis[d]; pericarditis[d]
Maagdarmstelselaandoeningen	Zeer vaak	Diarree[d]
	Vaak	Nausea; braken[d]
Huid- en onderhuidaandoeningen	Soms	Hyperhidrose; nachtzweten

	Niet bekend	Erythema multiforme[d]
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Zeer vaak	Artralgie; myalgie
	Soms	Pijn in extremiteit[e]
Voortplantings-stelsel- en borstaandoeningen	Niet bekend	Hevige menstruele bloedingen[i]
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Injectieplaatspijn; vermoeidheid; koude rillingen; pyrexie[f]; zwelling van injectieplaats
	Vaak	Injectieplaatsroodheid[h]
	Soms	Asthenie; malaise; injectieplaats-pruritus
	Niet bekend	Uitgebreide zwelling van de gevaccineerde ledemaat[d]; zwelling van het gezicht[g]

a. Bij deelnemers van 5 jaar en ouder werd een hogere frequentie van lymfadenopathie gemeld na een boosterdosis (≤ 2,8%) dan na een primaire dosis (≤ 0,9%) van het vaccin.
b. De frequentiecategorie voor urticaria en angio-oedeem is ‘zelden’.
c. Gedurende de follow-upperiode voor de veiligheid van het klinische onderzoek tot 14 november 2020 is acute perifere gelaatsparalyse (of verlamming) gemeld door vier deelnemers in de groep met het COVID-19-mRNA-vaccin. De gelaatsparalyse startte op dag 37 na dosis 1 (die deelnemer kreeg dosis 2 niet) en op dag 3, 9 en 48 na dosis 2. Er zijn geen gevallen van acute perifere gelaatsparalyse (of verlamming) gemeld in de placebogroep.
d. Bijwerkingen vastgesteld na verlening van de handelsvergunning.
e. Verwijst naar de gevaccineerde arm.
f. Een hogere frequentie van pyrexie is waargenomen na de tweede dosis in vergelijking met de eerste dosis.
g. In de postmarketingfase is melding gemaakt van zwelling van het gezicht bij personen die het vaccin toegediend kregen die eerder huidvullers (‘fillers’) hebben gebruikt.
h. Injectieplaatsroodheid kwam met een hogere frequentie (zeer vaak) voor bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar.
i. De meeste gevallen bleken niet ernstig en tijdelijk van aard te zijn.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Myocarditis en pericarditis
Het verhoogde risico op myocarditis na vaccinatie met Comirnaty is het grootst bij jongens en jonge mannen (zie rubriek 4.4).

In twee grote Europese farmaco-epidemiologische studies werd het extra risico bij jongens en jonge mannen na de tweede dosis Comirnaty geraamd. Uit één studie bleek dat er bij mannen van 12-29 jaar in een periode van 7 dagen na de tweede dosis ongeveer 0,265 (95%-BI 0,255 - 0,275) meer gevallen van myocarditis per 10.000 personen optraden dan bij niet-blootgestelde personen. In een andere studie traden er bij mannen van 16-24 jaar in een periode van 28 dagen na de tweede dosis 0,56 (95%-BI 0,37 - 0,74) meer gevallen van myocarditis per 10.000 personen op dan bij niet-blootgestelde personen.

Beperkte gegevens duiden erop dat het risico op myocarditis en pericarditis na vaccinatie met Comirnaty bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar lager is dan bij de leeftijd van 12 tot en met 17 jaar.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico’s van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

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

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: vaccins, virale vaccins, ATC-code: J07BN01

Werkingsmechanisme

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

Werkzaamheid

Voor Omicron aangepast Comirnaty
Immunogeniciteit bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar (d.w.z. van 5 tot jonger dan 12 jaar) – na de boosterdosis (vierde dosis)
In een analyse van een subgroep van onderzoek 6 kregen 103 deelnemers van 5 tot en met 11 jaar die eerder een primaire reeks van 2 doses en een boosterdosis van Comirnaty hadden gekregen, een boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. De resultaten omvatten immunogeniciteitsgegevens van een vergelijkende subgroep met deelnemers van 5 tot en met 11 jaar in onderzoek 3 die 3 doses van Comirnaty kregen. Bij deelnemers van 5 tot en met 11 jaar die een vierde dosis van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 kregen en deelnemers van 5 tot en met 11 jaar die een derde dosis van Comirnaty kregen, was respectievelijk 57,3% en 58,4% positief voor SARS-CoV-2 bij de uitgangssituatie.

De immuunrespons 1 maand na een boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 induceerde doorgaans vergelijkbare, met de voor Omicron BA.4/BA.5 specifieke neutraliserende titers, vergeleken met de titers in de vergelijkende groep die 3 doses van Comirnaty kreeg. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 leidde ook tot vergelijkbare, voor de referentiestam specifieke titers, vergeleken met de titers in de vergelijkende groep.

De immunogeniciteitsresultaten van het vaccin na een boosterdosis bij deelnemers van 5 tot en met 11 jaar worden in tabel 2 gegeven.

Tabel 2. Onderzoek 6 – geometrisch gemiddelde ratio en geometrisch gemiddelde titers – deelnemers met of zonder bewijs van SARS-CoV-2-infectie – 5 tot en met 11 jaar oud – evalueerbare immunogeniciteitspopulatie

Neutralisatie-test voor SARS-CoV-2	Tijdpunt voor bloed-afname[a]	Vaccingroep (zoals toegewezen/gerandomiseerd)				
		Onderzoek 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5) 10 microgram Dosis 4 en 1 maand na dosis 4		Onderzoek 3 Comirnaty 10 microgram Dosis 3 en 1 maand na dosis 3		Onderzoek 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5)/Comirnaty 10 microgram
		n[b]	GMT[c] (95%-BI[c])	n[b]	GMT[c] (95%-BI[c])	GMR[d] (95%-BI[d])
Omicron BA.4-5 –– NT50 (titer)[e]	Vóór vaccinatie	102	488,3 (361,9; 658,8)	112	248,3 (187,2; 329,5)	-
	1 maand	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)
Referentiestam –– NT50 (titer)[e]	Vóór vaccinatie	102	2.904,0 (2.372,6; 3.554,5)	113	1.323,1 (1.055,7; 1.658,2)	-
	1 maand	102	8.245,9 (7.108,9; 9.564,9)	113	7.235,1 (6.331,5; 8.267,8)	-

Afkortingen: BI = betrouwbaarheidsinterval; GMR = geometrisch gemiddelde ratio; GMT = geometrisch gemiddelde titer; LLOQ = *lower limit of quantitation* (onderste grens van kwantificatie); LS = *least squares* (kleinste kwadraten); N-bindend = nucleoproteïnebindend voor SARS-CoV-2; NT50 = 50% neutraliserende titer; SARS-CoV-2 = *severe acute respiratory syndrome*-coronavirus 2.

a. In het protocol gespecificeerd tijdpunt voor bloedafname.
b. n = aantal deelnemers met geldige en vastgestelde testresultaten voor de gespecificeerde test bij het vermelde tijdpunt voor bloedafname.
c. GMT's en 2-zijdige 95%-BI's zijn berekend door middel van de machtsverheffing van de gemiddelde logaritme van de titers en de overeenkomstige BI's (gebaseerd op de t-distributie van Student). Testresultaten lager dan de LLOQ werden vastgelegd op 0,5 × LLOQ.
d. GMR's en 2-zijdige 95%-BI's zijn berekend door middel van machtsverheffing van het verschil van LS-gemiddelden voor de test en de overeenkomstige BI's op basis van de analyse van logaritmisch getransformeerde testresultaten met gebruikmaking van een model van lineaire regressie met logaritmisch getransformeerde neutraliserende titers in de uitgangssituatie, infectiestatus na de uitgangssituatie en vaccingroep als covariabelen.
e. NT50 voor SARS-CoV-2 zijn bepaald met gebruikmaking van een gevalideerd testplatform met 384 wells (oorspronkelijke stam [USA-WA1/2020, geïsoleerd in januari 2020] en Omicron B.1.1.529 subvariant BA.4/BA.5).

Immunogeniciteit bij deelnemers van 12 jaar en ouder – na de boosterdosis (vierde dosis)
In een analyse van een subgroep van onderzoek 5 kregen 105 deelnemers van 12 tot en met 17 jaar, 297 deelnemers van 18 tot en met 55 jaar en 286 deelnemers van 56 jaar en ouder die eerder een primaire reeks van 2 doses en een boosterdosis van Comirnaty hadden gekregen, een boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. Bij deelnemers van 12 tot en met 17 jaar, 18 tot en met 55 jaar en 56 jaar en ouder was respectievelijk 75,2%, 71,7% en 61,5% positief voor SARS-CoV-2 bij de uitgangssituatie.

Analyses van 50% neutraliserende antistoftiters (NT50) tegen Omicron BA.4-5 en tegen een referentiestam bij deelnemers van 56 jaar en ouder die een boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 kregen in onderzoek 5, vergeleken met een subgroep van deelnemers van onderzoek 4 die een boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty kregen, toonden superioriteit aan van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 ten opzichte van Comirnaty op basis van geometrisch gemiddelde ratio (GMR), niet-inferioriteit op basis van verschil in percentages voor serologische respons met betrekking tot een respons tegen Omicron BA.4-5 en niet-inferioriteit van immuunrespons tegen de referentiestam op basis van GMR (tabel 3).

Analyses van NT50 tegen Omicron BA.4/BA.5 bij deelnemers van 18 tot en met 55 jaar, vergeleken met deelnemers van 56 jaar en ouder, die een boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 kregen in onderzoek 5 toonden niet-inferioriteit aan van respons tegen

Omicron BA.4-5 bij deelnemers van 18 tot en met 55 jaar, vergeleken met deelnemers van 56 jaar en ouder, voor zowel GMR als verschil in percentages voor serologische respons (tabel 3).

Het onderzoek beoordeelde ook het niveau van NT50 van de stam tegen Omicron BA.4-5 SARS-CoV-2 en de referentiestam vóór vaccinatie en 1 maand na vaccinatie bij deelnemers die een boosterdosis (vierde dosis) kregen (tabel 4).

Tabel 3. GMT's (NT50) voor SARS-CoV-2 en verschil in percentages van deelnemers met serologische respons 1 maand na de vaccinatiekuur – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 van onderzoek 5 en Comirnaty van subgroep van onderzoek 4 – deelnemers met en zonder bewijs van SARS-CoV-2-infectie – evalueerbare immunogeniciteitspopulatie

GMT's (NT50) voor SARS-CoV-2 1 maand na de vaccinatiekuur								
	Onderzoek 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				**Subgroep van onderzoek 4 Comirnaty**		**Vergelijking leeftijdsgroep**	**Vergelijking vaccingroep**
	18 tot en met 55 jaar		**56 jaar en ouder**		**56 jaar en ouder**		**Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 18 tot en met 55 jaar/≥ 56 jaar**	**≥ 56 jaar Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 /Comirnaty**
Neutralisatietest voor SARS-CoV-2	**n[a]**	**GMT[c] (95%-BI[c])**	**n[a]**	**GMT[b] (95%-BI[b])**	**n[a]**	**GMT[b] (95%-BI[b])**	**GMR[c] (95%-BI[c])**	**GMR[c] (95%-BI[c])**
Omicron BA.4-5 - NT50 (titer)[d]	297	4.455,9 (3.851,7; 5.154,8)	284	4.158,1 (3.554,8; 4.863,8)	282	938,9 (802,3; 1.098,8)	0,98 (0,83; 1,16)[e]	2,91 (2,45; 3,44)[f]
Referentiestam – NT50 (titer)[d]	-	-	286	16.250,1 (14.499,2; 18.212,4)	289	10.415,5 (9.366,7; 11.581,8)	-	1,38 (1,22; 1,56)[g]
Verschil in percentages van deelnemers met serologische respons 1 maand na de vaccinatiekuur								
	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				**Subgroep van onderzoek 4 Comirnaty**		**Vergelijking leeftijdsgroep**	**Vergelijking vaccingroep ≥ 56 jaar**
	18 tot en met 55 jaar		**56 jaar en ouder**		**56 jaar en ouder**		**Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 18 tot en met 55 jaar/≥ 56 jaar**	**Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 /Comirnaty**
Neutralisatietest voor SARS-CoV-2	**N[h]**	**n[i] (%) (95%-BI[k])**	**N[h]**	**n[i] (%) (95%-BI[k])**	**N[h]**	**n[i] (%) (95%-BI[j])**	**Verschil[k] (95%-BI[l])**	**Verschil[k] (95%-BI[l])**
Omicron BA.4-5 - NT50 (titer)[d]	294	180 (61,2) (55,4; 66,8)	282	188 (66,7) (60,8; 72,1)	273	127 (46,5) (40,5; 52,6)	-3,03 (-9,68; 3,63)[m]	26,77 (19,59; 33,95)[n]

Afkortingen: BI = betrouwbaarheidsinterval; GMR = geometrisch gemiddelde ratio; GMT = geometrisch gemiddelde titer; LLOQ = lower limit of quantitation (onderste grens van kwantificatie); LS = least squares (kleinste kwadraten); NT50 = 50% neutraliserende titer; SARS-CoV-2 = severe acute respiratory syndrome-coronavirus 2.
Opmerking: Serologische respons wordt gedefinieerd als het bereiken van een ≥ 4-voudige stijging ten opzichte van de uitgangssituatie. Als de meting in de uitgangssituatie lager is dan de LLOQ, wordt een testresultaat van ≥ 4 × LLOQ na vaccinatie beschouwd als een serologische respons

a. n = aantal deelnemers met geldige en vastgestelde testresultaten voor de gespecificeerde test bij het vermelde tijdpunt voor bloedafname.
b. GMT's en 2-zijdige 95%-BI's zijn berekend door middel van de machtsverheffing van de gemiddelde logaritme van de titers en de overeenkomstige BI's (gebaseerd op de t-distributie van Student). Testresultaten lager dan de LLOQ werden vastgelegd op 0,5 × LLOQ.
c. GMR's en 2-zijdige 95%-BI's zijn berekend door middel van machtsverheffing van het verschil van LS-gemiddelden en de overeenkomstige BI's op basis van de analyse van logaritmisch getransformeerde neutraliserende titers met gebruikmaking van een model van lineaire regressie met de termen neutraliserende titer in de uitgangssituatie (logaritmische schaal) en vaccingroep of leeftijdsgroep.
d. NT50 voor SARS-CoV-2 zijn bepaald met gebruikmaking van een gevalideerd testplatform met 384 wells (oorspronkelijke stam [USA-WA1/2020, geïsoleerd in januari 2020] en Omicron B.1.1.529 subvariant BA.4/BA.5).
e. Niet-inferioriteit wordt verklaard als de onderste grens van het 2-zijdige 95%-BI voor de GMR groter is dan 0,67.
f. Superioriteit wordt verklaard als de onderste grens van het 2-zijdige 95%-BI voor de GMR groter is dan 1.
g. Niet-inferioriteit wordt verklaard als de onderste grens van het 2-zijdige 95%-BI voor de GMR groter is dan 0,67 en de puntschatting van de GMR ≥ 0,8 is.
h. N = aantal deelnemers met geldige en vastgestelde testresultaten voor de gespecificeerde test op zowel het tijdpunt vóór vaccinatie als het vermelde tijdpunt voor bloedafname. Deze waarde is de noemer voor de procentuele berekening.
i. n = aantal deelnemers met serologische respons voor de vermelde test op het vermelde tijdpunt voor bloedafname.
j. Exact 2-zijdig BI, gebaseerd op de Clopper-Pearson-methode.
k. Verschil in aantallen, uitgedrukt in procenten.
l. 2-zijdig BI gebaseerd op de Miettinen-Nurminen-methode, gestratificeerd volgens categorie van neutraliserende titer bij de uitgangssituatie (< mediaan, ≥ mediaan) voor het verschil in aantallen. De mediaan van neutraliserende titers bij de uitgangssituatie werd berekend op basis van de gebundelde gegevens in 2 vergelijkende groepen.
m. Niet-inferioriteit wordt verklaard als de onderste grens van het 2-zijdige 95%-BI voor het verschil in percentages van deelnemers met serologische respons >- 10% is.
n. Niet-inferioriteit wordt verklaard als de onderste grens van het 2-zijdige 95%-BI voor het verschil in percentages van deelnemers met serologische respons >- 5% is.

Tabel 4. Geometrisch gemiddelde titers – subgroepen met Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 van onderzoek 5 – vóór en 1 maand na een boosterdosis (vierde dosis) – deelnemers van 12 jaar en ouder – met of zonder bewijs van infectie – evalueerbare immunogeniciteitspopulatie

Neutralisatietest voor SARS-CoV-2	**Tijdpunt voor bloedafname**	**Comirnaty Original/Omicron BA.4-5**					
		12 tot en met 17 jaar		**18 tot en met 55 jaar**		**56 jaar en ouder**	
		n[b]	**GMT[c] (95%-BI[c])**	**n[b]**	**GMT[c] (95%-BI[c])**	**n[b]**	**GMT[c] (95%-BI[c])**
Omicron BA.4-5 - NT50 (titer)[d]	Vóór vaccinatie	104	1.105,8 (835,1; 1.464,3)	294	569,6 (471,4; 688,2)	284	458,2 (365,2; 574,8)
	1 maand	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)
Referentiestam – NT50 (titer)[d]	Vóór vaccinatie	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 maand	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)

Afkortingen: BI = betrouwbaarheidsinterval; GMT = geometrisch gemiddelde titer; LLOQ = *lower limit of quantitation* (onderste grens van kwantificatie); NT50 = 50% neutraliserende titer; SARS-CoV-2 = *severe acute respiratory syndrome*-coronavirus 2.
a. In het protocol gespecificeerd tijdpunt voor bloedafname.
b. n = aantal deelnemers met geldige en vastgestelde testresultaten voor de gespecificeerde test bij het vermelde tijdpunt voor bloedafname.

c. GMT's en 2-zijdige 95%-BI's zijn berekend door middel van de machtsverheffing van de gemiddelde logaritme van de titers en de overeenkomstige BI's (gebaseerd op de t-distributie van Student). Testresultaten lager dan de LLOQ werden vastgelegd op 0,5 × LLOQ.
d. NT50 voor SARS-CoV-2 zijn bepaald met gebruikmaking van een gevalideerd testplatform met 384 wells (oorspronkelijke stam [USA-WA1/2020, geïsoleerd in januari 2020] en Omicron B.1.1.529 subvariant BA.4-5).

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

Werkzaamheid bij deelnemers van 16 jaar en ouder – na 2 doses
In het fase 2/3-deel van onderzoek 2 werden, op basis van gegevens die zijn verzameld tot en met 14 november 2020, ongeveer 44.000 deelnemers in gelijke mate gerandomiseerd; ze moesten 2 doses van het aanvankelijk goedgekeurde COVID-19-mRNA-vaccin of een placebo krijgen. De werkzaamheidsanalyses omvatten deelnemers die hun tweede vaccinatie binnen 19 tot 42 dagen na hun eerste vaccinatie kregen. De meerderheid (93,1%) van de gevaccineerden kreeg de tweede dosis 19 dagen tot 23 dagen na dosis 1. Volgens de planning worden de deelnemers gedurende maximaal 24 maanden na dosis 2 gevolgd, voor beoordelingen van de veiligheid en werkzaamheid tegen COVID-19. In het klinische onderzoek moesten de deelnemers een minimale tussenperiode van 14 dagen vóór en na toediening van een influenzavaccin in acht nemen om ofwel placebo of het COVID-19-mRNA-vaccin te krijgen. In het klinische onderzoek moesten de deelnemers een minimale tussenperiode van 60 dagen vóór en na ontvangst van bloed-/plasmaproducten of immunoglobulinen in acht nemen gedurende het gehele onderzoek en tot voltooiing ervan om ofwel placebo of het COVID-19-mRNA-vaccin te krijgen.

De populatie voor de analyse van het primaire werkzaamheidseindpunt bestond uit 36.621 deelnemers van 12 jaar en ouder (18.242 in de groep met het COVID-19-mRNA-vaccin en 18.379 in de placebogroep) voor wie er geen bewijzen waren voor een eerdere infectie met SARS-CoV-2 tot en met 7 dagen na de tweede dosis. Verder waren 134 deelnemers 16 tot en met 17 jaar oud (66 in de groep met het COVID-19-mRNA-vaccin en 68 in de placebogroep) en waren 1.616 deelnemers 75 jaar en ouder (804 in de groep met het COVID-19-mRNA-vaccin en 812 in de placebogroep).

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

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

Informatie over de werkzaamheid van het vaccin wordt gegeven in tabel 5.

Tabel 5. Werkzaamheid van het vaccin – eerste optreden van COVID-19 vanaf 7 dagen na dosis 2, volgens leeftijdssubgroep – deelnemers zonder bewijs van infectie vóór 7 dagen na dosis 2 – evalueerbare populatie voor werkzaamheid (7 dagen)

Eerste optreden van COVID-19 vanaf 7 dagen na dosis 2 bij deelnemers zonder bewijs van eerdere SARS-CoV-2-infectie*			
Subgroep	**COVID-19-mRNA-vaccin N[a] = 18.198 Gevallen n1[b] Bewakingsperiode[c] (n2[d])**	**Placebo N[a] = 18.325 Gevallen n1[b] Bewakingsperiode[c] (n2[d])**	**Werkzaamheid van vaccin % (95%-BI)[e]**
Alle deelnemers	8 2,214 (17.411)	162 2,222 (17.511)	95,0 (90,0; 97,9)
16 tot en met 64 jaar	7 1,706 (13.549)	143 1,710 (13.618)	95,1 (89,6; 98,1)
65 jaar en ouder	1 0,508 (3.848)	19 0,511 (3.880)	94,7 (66,7; 99,9)
65 tot en met 74 jaar	1 0,406 (3.074)	14 0,406 (3.095)	92,9 (53,1; 99,8)
75 jaar en ouder	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1; 100,0)

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

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

a. N = aantal deelnemers in de gespecificeerde groep.
b. n1 = aantal deelnemers die voldoen aan de definitie voor het eindpunt.
c. Totale bewakingsperiode in 1.000 persoonsjaren voor het gegeven eindpunt voor alle deelnemers binnen elke groep die risico lopen op het eindpunt. De periode voor het verzamelen van gevallen van COVID-19 loopt vanaf 7 dagen na dosis 2 tot het einde van de bewakingsperiode.
d. n2 = aantal deelnemers die risico lopen op het eindpunt.
e. Het tweezijdige betrouwbaarheidsinterval (BI) voor de werkzaamheid van het vaccin is afgeleid op basis van de voor de bewakingsperiode aangepaste Clopper-Pearson-methode. BI niet aangepast voor multipliciteit.

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

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

Bijgewerkte analyses van de werkzaamheid zijn uitgevoerd met aanvullende, bevestigde gevallen van COVID-19 die zijn verzameld tijdens de geblindeerde, placebogecontroleerde follow-up; ze geven bij de populatie voor de werkzaamheid een periode tot 6 maanden na dosis 2 weer.

De bijgewerkte informatie over de werkzaamheid van het vaccin wordt gegeven in tabel 6.

Tabel 6. Werkzaamheid van het vaccin – eerste optreden van COVID-19 vanaf 7 dagen na dosis 2, volgens leeftijdssubgroep – deelnemers zonder bewijs van eerdere SARS-CoV-2-infectie* vóór 7 dagen na dosis 2 – evalueerbare populatie voor werkzaamheid (7 dagen) tijdens de placebogecontroleerde follow-upperiode

Subgroep	COVID-19-mRNA-vaccin Na = 20.998 Gevallen n1b Bewakingsperiodec (n2d)	Placebo Na = 21.096 Gevallen n1b Bewakingsperiodec (n2d)	Werkzaamheid van vaccin % (95%-BIe)
Alle deelnemers[f]	77 6,247 (20.712)	850 6,003 (20.713)	91,3 (89,0; 93,2)
16 tot en met 64 jaar	70 4,859 (15.519)	710 4,654 (15.515)	90,6 (87,9; 92,7)
65 jaar en ouder	7 1,233 (4.192)	124 1,202 (4.226)	94,5 (88,3; 97,8)
65 tot en met 74 jaar	6 0,994 (3.350)	98 0,966 (3.379)	94,1 (86,6; 97,9)
75 jaar en ouder	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

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

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

a. N = aantal deelnemers in de gespecificeerde groep.
b. n1 = aantal deelnemers die voldoen aan de definitie voor het eindpunt.
c. Totale bewakingsperiode in 1.000 persoonsjaren voor het gegeven eindpunt voor alle deelnemers binnen elke groep die risico lopen op het eindpunt. De periode voor het verzamelen van gevallen van COVID-19 loopt vanaf 7 dagen na dosis 2 tot het einde van de bewakingsperiode.
d. n2 = aantal deelnemers die risico lopen op het eindpunt.
e. Het tweezijdige 95%-betrouwbaarheidsinterval (BI) voor de werkzaamheid van het vaccin is afgeleid op basis van de voor de bewakingsperiode aangepaste Clopper-Pearson-methode.
f. Omvatte bevestigde gevallen bij deelnemers van 12 tot en met 15 jaar: 0 in de groep met het COVID-19-mRNA-vaccin; 16 in de placebogroep.

In de periode waarin de variant van het Wuhan-/wildtype en de alfa-variant de belangrijkste stammen waren die circuleerden, bedroeg in de bijgewerkte werkzaamheidsanalyse de werkzaamheid van het COVID-19-mRNA-vaccin voor preventie van het eerste optreden van COVID-19 vanaf 7 dagen na dosis 2, vergeleken met placebo, 91,1% (95%-BI van 88,8% tot 93,0%) bij deelnemers in de evalueerbare populatie voor de werkzaamheid met of zonder bewijs van eerdere infectie met SARS-CoV-2.

Bovendien toonden de bijgewerkte werkzaamheidsanalyses volgens subgroep vergelijkbare puntschattingen voor de werkzaamheid aan voor alle groepen van geslacht, etnische afkomst, geografie en deelnemers met medische comorbiditeiten en obesitas die gepaard gaan met een hoog risico op ernstige COVID-19.

Werkzaamheid tegen ernstige COVID-19
Bijgewerkte werkzaamheidsanalyses van secundaire werkzaamheidseindpunten ondersteunden het voordeel van het COVID-19-mRNA-vaccin voor preventie van ernstige COVID-19.

Vanaf 13 maart 2021 wordt werkzaamheid van het vaccin tegen ernstige COVID-19 uitsluitend gegeven voor deelnemers met of zonder eerdere infectie met SARS-CoV-2 (tabel 7), omdat het aantal gevallen van COVID-19 bij deelnemers zonder eerdere infectie met SARS-CoV-2 hetzelfde was als

dat bij deelnemers met of zonder eerdere infectie met SARS-CoV-2 bij zowel de groep met het COVID-19-mRNA-vaccin als de placebogroep.

Tabel 7. Werkzaamheid van het vaccin – eerste optreden van ernstige COVID-19 bij deelnemers met of zonder eerdere SARS-CoV-2-infectie volgens definitie van de Food and Drug Administration (FDA)* na dosis 1 of vanaf 7 dagen na dosis 2 in de placebogecontroleerde follow-up

	COVID-19-mRNA-vaccin Gevallen n1[a] Bewakingsperiode (n2[b])	**Placebo Gevallen n1[a] Bewakingsperiode (n2[b])**	**Werkzaamheid van vaccin % (95%-BI[c])**
Na dosis 1[d]	1 8,439[e] (22.505)	30 8,288[e] (22.435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 dagen na dosis 2[f]	1 6,522[g] (21.649)	21 6,404[g] (21.730)	95,3 (70,9; 99,9)

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

* Ernstige ziekte van COVID-19 zoals gedefinieerd door de FDA is bevestigde COVID-19 en aanwezigheid van ten minste 1 van de volgende:

- klinische tekenen in rusttoestand die duiden op een ernstige systemische ziekte (ademhalingsritme ≥ 30 ademhalingen per minuut, hartslag ≥ 125 slagen per minuut, zuurstofsaturatie ≤ 93% bij kamerlucht op zeeniveau, of verhouding van partiële druk van arteriële zuurstof ten opzichte van fractionele geïnspireerde zuurstof < 300 mmHg);
- ademhalingsfalen (gedefinieerd als noodzaak van high-flow zuurstof, niet-invasieve beademing, kunstmatige beademing of extracorporele membraanoxygenatie [ECMO]);
- bewijs van shock (systolische bloeddruk < 90 mmHg, diastolische bloeddruk < 60 mmHg of noodzaak van vasopressoren);
- significante acute nier-, lever- of neurologische disfunctie;
- opname op een intensivecareafdeling;
- overlijden.

a. n1 = aantal deelnemers die voldoen aan de definitie voor het eindpunt.
b. n2 = aantal deelnemers die risico lopen op het eindpunt.
c. Het tweezijdige betrouwbaarheidsinterval (BI) voor de werkzaamheid van het vaccin is afgeleid op basis van de voor de bewakingsperiode aangepaste Clopper-Pearson-methode.
d. Werkzaamheid beoordeeld op basis van de gehele beschikbare populatie voor de werkzaamheid van dosis 1 (aangepaste *intention-to-treat*) die bestond uit alle gerandomiseerde deelnemers die ten minste 1 dosis van het onderzoeksmiddel hadden gekregen.
e. Totale bewakingsperiode in 1.000 persoonsjaren voor het gegeven eindpunt voor alle deelnemers binnen elke groep die risico lopen op het eindpunt. De periode voor het verzamelen van gevallen van COVID-19 loopt vanaf dosis 1 tot het einde van de bewakingsperiode.
f. Werkzaamheid beoordeeld op basis van de evalueerbare populatie voor de werkzaamheid (7 dagen) die bestond uit alle in aanmerking komende, gerandomiseerde deelnemers die alle doses van het onderzoeksmiddel hadden gekregen, zoals gerandomiseerd binnen de vooraf vastgelegde marge, en die volgens de clinicus geen andere belangrijke afwijkingen van het protocol hadden.
g. Totale bewakingsperiode in 1.000 persoonsjaren voor het gegeven eindpunt voor alle deelnemers binnen elke groep die risico lopen op het eindpunt. De periode voor het verzamelen van gevallen van COVID-19 loopt vanaf 7 dagen na dosis 2 tot het einde van de bewakingsperiode.

Werkzaamheid en immunogeniciteit bij adolescenten van 12 tot 15 jaar – na 2 doses

In een initiële analyse van onderzoek 2 bij adolescenten van 12 tot 15 jaar (met een mediane follow-upduur van > 2 maanden na dosis 2) zonder bewijs van eerdere infectie waren er geen gevallen bij de 1.005 deelnemers die het vaccin kregen en waren er 16 gevallen van de 978 die placebo kregen. De puntschatting voor de werkzaamheid is 100% (95%-betrouwbaarheidsinterval 75,3; 100,0). Bij deelnemers met of zonder bewijs van eerdere infectie waren er 0 gevallen bij de 1.119 die het vaccin kregen en 18 gevallen bij de 1.110 deelnemers die placebo kregen. Ook dit duidt erop dat de puntschatting voor de werkzaamheid 100% is (95%-betrouwbaarheidsinterval 78,1; 100,0).

De bijgewerkte werkzaamheidsanalyses werden uitgevoerd met aanvullende bevestigde COVID-19-gevallen die waren ontstaan tijdens de geblindeerde, placebogecontroleerde follow-upperiode die liep tot 6 maanden na dosis 2, in de werkzaamheidspopulatie.

In de bijgewerkte werkzaamheidsanalyse van onderzoek 2, bij adolescenten van 12 tot en met 15 jaar zonder tekenen van eerdere infectie, kwamen geen gevallen voor onder de 1.057 deelnemers die het vaccin hadden gekregen en 28 gevallen onder de 1.030 die placebo hadden gekregen. De puntschatting voor de werkzaamheid is 100% (95%-betrouwbaarheidsinterval 86,8; 100,0) in de periode waarin de alfa-variant de belangrijkste stam was die circuleerde. Bij deelnemers met of zonder tekenen van eerdere infectie kwamen 0 gevallen voor onder de 1.119 deelnemers die het vaccin hadden gekregen en 30 gevallen onder de 1.109 deelnemers die placebo hadden gekregen. Dit geeft ook aan dat de puntschatting voor de werkzaamheid 100% is (95%-betrouwbaarheidsinterval 87,5; 100,0).

In onderzoek 2 werd 1 maand na dosis 2 een analyse van neutraliserende titers voor SARS-CoV-2 uitgevoerd bij een willekeurig geselecteerde subgroep van deelnemers voor wie er geen serologisch of virologisch bewijs was van een doorgemaakte SARS-CoV-2-infectie tot en met 1 maand na dosis 2, waarbij de respons bij adolescenten van 12 tot 15 jaar oud (n = 190) werd vergeleken met de respons bij deelnemers van 16 tot 25 jaar oud (n = 170).

De verhouding van de geometrisch gemiddelde titers (GMT) bij de leeftijdsgroep van 12 tot 15 jaar tot de leeftijdsgroep van 16 tot 25 jaar was 1,76, met een 2-zijdig 95%-BI van 1,47 tot 2,10. Daarom is voldaan aan het criterium van de 1,5-voudige niet-inferioriteit aangezien de onderste grens van het 2-zijdig 95%-BI voor de geometrisch gemiddelde ratio (GMR) > 0,67 was.

Werkzaamheid en immunogeniciteit bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar (d.w.z. van 5 tot jonger dan 12 jaar) – na 2 doses
Onderzoek 3 is een fase 1/2/3-onderzoek dat bestond uit een open-label, dosisbepalend deel voor het vaccin (fase 1) en een multicenter, multinationaal, gerandomiseerd, placebogecontroleerd (met fysiologische zoutoplossing), waarnemergeblindeerd deel naar de werkzaamheid (fase 2/3) waarin deelnemers van 5 tot en met 11 jaar werden opgenomen. De meerderheid (94,4%) van de deelnemers die gerandomiseerd werden naar ontvangst van het vaccin, ontving de tweede dosis 19 dagen tot 23 dagen na dosis 1.

Initiële beschrijvende werkzaamheidsresultaten van het vaccin bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar zonder bewijs van eerdere infectie met SARS-CoV-2 worden gegeven in tabel 8. Bij deelnemers met bewijs van eerdere infectie met SARS-CoV-2 zijn er geen gevallen van COVID-19 waargenomen in de vaccingroep of in de placebogroep.

Tabel 8. Werkzaamheid van het vaccin – eerste optreden van COVID-19 vanaf 7 dagen na dosis 2: zonder bewijs van infectie vóór 7 dagen na dosis 2 – fase 2/3 –evalueerbare populatie van kinderen van 5 tot en met 11 jaar voor werkzaamheid

Eerste optreden van COVID-19 vanaf 7 dagen na dosis 2 bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar zonder bewijs van eerdere infectie met SARS-CoV-2*			
	COVID-19-mRNA-vaccin 10 microgram/dosis Na = 1.305 Gevallen n1b Bewakingsperiodec (n2d)	**Placebo Na = 663 Gevallen n1b Bewakingsperiodec (n2d)**	**Werkzaamheid van vaccin % (95%-BI)**
Kinderen van 5 tot en met 11 jaar	3 0,322 (1.273)	16 0,159 (637)	90,7 (67,7; 98,3)

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

* Deelnemers die geen bewijs van een eerdere SARS-CoV-2-infectie hadden (d.w.z. [serum-]negatief voor N-bindende antistof bij bezoek 1 en SARS-CoV-2 niet gedetecteerd met behulp van NAAT [neusswab] bij bezoek 1 en 2) en een negatieve NAAT (neusswab) hadden bij een ongepland bezoek vóór 7 dagen na dosis 2, werden in de analyse opgenomen.
a. N = aantal deelnemers in de gespecificeerde groep.
b. n1 = aantal deelnemers die voldoen aan de definitie voor het eindpunt.
c. Totale bewakingsperiode in 1.000 persoonsjaren voor het gegeven eindpunt voor alle deelnemers binnen elke groep die risico lopen op het eindpunt. De periode voor het verzamelen van gevallen van COVID-19 loopt vanaf 7 dagen na dosis 2 tot het einde van de bewakingsperiode.
d. n2 = aantal deelnemers die risico lopen op het eindpunt.

Een vooraf gespecificeerde, door hypothese gestuurde analyse van de werkzaamheid is uitgevoerd met aanvullende, bevestigde gevallen van COVID-19 die zijn verzameld tijdens de geblindeerde, placebogecontroleerde follow-up; ze geven bij de populatie voor de werkzaamheid een periode tot 6 maanden na dosis 2 weer.

In de werkzaamheidsanalyse van onderzoek 3, bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar zonder tekenen van eerdere infectie, waren er 10 gevallen onder de 2.703 deelnemers die het vaccin hadden gekregen en 42 gevallen onder de 1.348 die placebo hadden gekregen. De puntschatting voor de werkzaamheid is 88,2% (95%-betrouwbaarheidsinterval 76,2; 94,7) in de periode waarin de delta-variant de belangrijkste stam was die circuleerde. Bij deelnemers met of zonder tekenen van eerdere infectie waren er 12 gevallen onder de 3.018 deelnemers die het vaccin hadden gekregen en 42 gevallen onder de 1.511 deelnemers die placebo hadden gekregen. De puntschatting voor de werkzaamheid is 85,7% (95%-betrouwbaarheidsinterval 72,4; 93,2).

In onderzoek 3 toonde een analyse van 50% neutraliserende titers (NT50) voor SARS-CoV-2 1 maand na dosis 2 bij een willekeurig geselecteerde subgroep van deelnemers effectiviteit aan door immuunoverbrugging van immuunresponsen. Daarbij werden kinderen van 5 tot en met 11 jaar (d.w.z. van 5 tot jonger dan 12 jaar) in het fase 2/3-gedeelte van onderzoek 3 vergeleken met deelnemers van 16 tot 25 jaar in het fase 2/3-deel van onderzoek 3 voor wie er geen serologisch of virologisch bewijs was van een doorgemaakte SARS-CoV-2-infectie tot en met 1 maand na dosis 2, waarbij voldaan werd aan de vooraf gespecificeerde criteria voor immuunoverbrugging voor zowel geometrisch gemiddelde ratio (GMR) als verschil in serologische respons. De serologische respons werd gedefinieerd als het bereiken van een ten minste 4-voudige stijging van NT50 voor SARS-CoV-2 ten opzichte van de uitgangssituatie (vóór dosis 1).

De GMR van de NT50 voor SARS-CoV-2 1 maand na dosis 2 bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar (d.w.z. van 5 tot jonger dan 12 jaar) ten opzichte van die bij jongvolwassenen van 16 tot 25 jaar was 1,04 (2-zijdig 95%-BI: 0,93; 1,18). Bij deelnemers zonder bewijs van eerdere infectie met SARS-CoV-2 tot 1 maand na dosis 2 had 99,2% van de kinderen van 5 tot en met 11 jaar en 99,2% van de deelnemers van 16 tot 25 jaar 1 maand na dosis 2 een serologische respons. Het verschil in percentages van deelnemers met een serologische respons tussen de 2 leeftijdsgroepen (kinderen – jongvolwassenen) was 0,0% (2-zijdig 95%-BI: -2,0%; 2,2%). Deze informatie wordt gegeven in tabel 9.

Tabel 9. Samenvatting van geometrisch gemiddelde ratio voor 50% neutraliserende titer en verschil in percentages van deelnemers met serologische respons – vergelijking van kinderen van 5 tot en met 11 jaar (onderzoek 3) met deelnemers van 16 tot 25 jaar (onderzoek 2) – deelnemers zonder bewijs van infectie tot 1 maand na dosis 2 – subgroep met immuunoverbrugging – fase 2/3 – evalueerbare populatie voor immunogeniciteit

	COVID-19-mRNA-vaccin	**5 tot en met 11 jaar/ 16 tot 25 jaar**			
	10 microgram/dosis 5 tot 11 jaar Na = 264	**30 microgram/dosis 16 tot 25 jaar Na = 253**			
	Tijdpunt[b]	**GMT[c] (95%-BI[c])**	**GMT[c] (95%-BI[c])**	**GMR[d] (95%-BI[d])**	**Doelstelling bereikt voor immuunoverbrugging[e] (J/N)**
Geometrisch gemiddelde voor 50% neutraliserende titer[f] (GMT[c])	1 maand na dosis 2	1.197,6 (1.106,1; 1.296,6)	1.146,5 (1.045,5; 1.257,2)	1,04 (0,93; 1,18)	J
	Tijdpunt[b]	**n[g] (%) (95%-BI[h])**	**n[g] (%) (95%-BI[h])**	**Verschil %[i] (95%-BI[j])**	**Doelstelling bereikt voor immuunoverbrugging[k] (J/N)**
Percentage serologische respons (%) voor 50% neutraliserende titer[f]	1 maand na dosis 2	262 (99,2) (97,3; 99,9)	251 (99,2) (97,2; 99,9)	0,0 (-2,0; 2,2)	J

Afkortingen: BI = betrouwbaarheidsinterval; GMR = geometrisch gemiddelde ratio; GMT = geometrisch gemiddelde titer; LLOQ = *lower limit of quantitation* (onderste grens van kwantificatie); NAAT = nucleïnezuuramplificatietest; NT50 = 50% neutraliserende titer; SARS-CoV-2 = *severe acute respiratory syndrome*-coronavirus 2.

Opmerking: Deelnemers die geen serologisch of virologisch bewijs (tot 1 maand na de bloedafname na dosis 2) van eerdere SARS-CoV-2-infectie hadden (d.w.z. [serum-]negatief voor N-bindende antistof bij het bezoek van dosis 1 en 1 maand na dosis 2, SARS-CoV-2 niet gedetecteerd met behulp van NAAT [neusswab] bij de bezoeken van dosis 1 en dosis 2, bij ieder ongepland bezoek tot 1 maand na de bloedafname na dosis 2 een negatieve NAAT (neusswab) en geen medische voorgeschiedenis van COVID-19 hadden, werden in de analyse opgenomen.

Opmerking: Serologische respons wordt gedefinieerd als het bereiken van een ≥ 4-voudige stijging ten opzichte van de uitgangssituatie (vóór dosis 1). Als de meting in de uitgangssituatie lager is dan de LLOQ, wordt een testresultaat van ≥ 4 × LLOQ na vaccinatie beschouwd als een serologische respons.

a. N = aantal deelnemers met geldige en vastgestelde testresultaten vóór vaccinatie en 1 maand na dosis 2. Deze waarden zijn ook de noemers die worden gebruikt bij de procentuele berekeningen voor percentages van serologische respons.
b. In het protocol gespecificeerd tijdstip voor bloedafname.
c. GMT's en 2-zijdige 95%-BI's zijn berekend door middel van de machtsverheffing van de gemiddelde logaritme van de titers en de overeenkomstige BI's (gebaseerd op de t-distributie van Student). Testresultaten lager dan de LLOQ werden vastgelegd op 0,5 × LLOQ.

d. GMR's en 2-zijdige 95%-BI's zijn berekend door de machtsverheffing van het gemiddelde verschil in de logaritmen van de titers (5 tot en met 11 jaar min 16 tot 25 jaar) en de overeenkomstige BI's (gebaseerd op de t-distributie van Student).
e. Immuunoverbrugging, gebaseerd op de GMT, wordt verklaard als de ondergrens van het 2-zijdige 95%-BI voor de GMR groter is dan 0,67 en de puntschatting van de GMR ≥ 0,8 is.
f. NT50 voor SARS-CoV-2 werd bepaald met behulp van de *mNeonGreen Virus Microneutralization Assay* voor SARS-CoV-2. De test maakt gebruik van een fluorescent reportervirus afkomstig van de USA_WA1/2020-stam en virusneutralisatie wordt afgelezen op monolagen van Vero-cellen. Het monster met NT50 wordt gedefinieerd als de omgekeerde serumverdunning waarbij 50% van het virus wordt geneutraliseerd.
g. n = aantal deelnemers met serologische respons, gebaseerd op NT50 1 maand na dosis 2.
h. Exact 2-zijdig BI, gebaseerd op de Clopper-Pearson-methode.
i. Verschil in aantallen, uitgedrukt in procenten (5 tot en met 11 jaar min 16 tot 25 jaar).
j. 2-zijdig BI, gebaseerd op de Miettinen-Nurminen-methode voor het verschil in aantallen, uitgedrukt in procenten.
k. Immuunoverbrugging, gebaseerd op percentage serologische respons, wordt verklaard als de ondergrens van het 2-zijdige 95%-BI voor het verschil in serologische respons groter is dan -10,0%.

Immunogeniciteit bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar (d.w.z. van 5 tot jonger dan 12 jaar) – na een boosterdosis
Een boosterdosis van Comirnaty werd gegeven aan 401 willekeurig geselecteerde deelnemers van onderzoek 3. De effectiviteit van een boosterdosis voor de leeftijd van 5 tot en met 11 jaar is afgeleid van de immunogeniciteit. De immunogeniciteit daarvan werd beoordeeld met NT50 tegen de referentiestam SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020). Analyses van NT50 1 maand na de boosterdosis, vergeleken met voorafgaand aan de boosterdosis, toonden een aanzienlijke stijging van GMT's aan bij personen van 5 tot en met 11 jaar die geen serologisch of virologisch bewijs van eerdere SARS-CoV-2-infectie hadden tot en met 1 maand na dosis 2 en de boosterdosis. Deze analyse wordt samengevat in tabel 10.

Tabel 10. Samenvatting van geometrisch gemiddelde titers – NT50 – deelnemers zonder bewijs van infectie – fase 2/3 – immunogeniciteitsgroep – 5 tot en met 11 jaar oud – evalueerbare immunogeniciteitspopulatie

	Tijdpunt voor bloedafname[a]		
Test	**1 maand na boosterdosis (n[b]=67)** **GMT[c] (95%-BI[c])**	**1 maand na dosis 2 (n[b]=96)** **GMT[c] (95%-BI[c])**	**1 maand na boosterdosis/ 1 maand na dosis 2** **GMR[d] (95%-BI[d])**
Neutralisatietest voor SARS-CoV-2 – NT50 (titer)	2.720,9 (2.280,1; 3.247,0)	1.253,9 (1.116,0; 1.408,9)	2,17 (1,76; 2,68)

Afkortingen: BI = betrouwbaarheidsinterval; GMR = geometrisch gemiddelde ratio; GMT = geometrisch gemiddelde titer; LLOQ = *lower limit of quantitation* (onderste grens van kwantificatie); NT50 = 50% neutraliserende titer; SARS-CoV-2 = *severe acute respiratory syndrome*-coronavirus 2.
a. In het protocol gespecificeerd tijdpunt voor bloedafname.
b. n = aantal deelnemers met geldige en vastgestelde testresultaten voor de gespecificeerde test bij de vermelde dosis/het vermelde tijdpunt voor bloedafname.
c. GMT's en 2-zijdige 95%-BI's zijn berekend door middel van de machtsverheffing van de gemiddelde logaritme van de titers en de overeenkomstige BI's (gebaseerd op de t-distributie van Student). Testresultaten lager dan de LLOQ werden vastgelegd op 0,5 × LLOQ.
d. GMR's en 2-zijdige 95%-BI's zijn berekend door de machtsverheffing van het gemiddelde verschil in de logaritmen van de titers (1 maand na de boosterdosis min 1 maand na dosis 2) en het overeenstemmende BI (gebaseerd op de t-distributie van Student).

Pediatrische patiënten

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Niet van toepassing.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

Algemene toxiciteit

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

Genotoxiciteit/carcinogeniciteit

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

Reproductietoxiciteit

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

((4-hydroxybutyl)azaandiyl)bis(hexaan-6,1-diyl)bis(2-hexyldecanoaat) (ALC-0315)
2-[(polyethyleenglycol)-2000]-N,N-ditetradecylacetamide (ALC-0159)
1,2-distearoyl-sn-glycero-3-fosfocholine (DSPC)
Cholesterol
Trometamol
Trometamolhydrochloride
Sucrose
Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacons

Het vaccin wordt bevroren bij -90 °C tot -60 °C ontvangen.
Bevroren vaccin kan na ontvangst bij -90 °C tot -60 °C of bij 2 °C tot 8 °C worden bewaard.

18 maanden indien bewaard bij -90 °C tot -60 °C.
Binnen de houdbaarheid van 18 maanden kunnen de ontdooide (eerder bevroren) injectieflacons gedurende maximaal 10 weken worden bewaard tussen 2 °C en 8 °C.

Ontdooiingsprocedure
Injectieflacons voor eenmalige dosering
Wanneer het vaccin bevroren bij -90 °C tot -60 °C wordt bewaard, kunnen verpakkingen met 10 injectieflacons voor eenmalige dosering gedurende 2 uur worden ontdooid bij 2 °C tot 8 °C of kunnen afzonderlijke injectieflacons gedurende 30 minuten worden ontdooid bij kamertemperatuur (maximaal 30 °C).

Injectieflacons voor meervoudige dosering
Wanneer het vaccin bevroren bij -90 °C tot -60 °C wordt bewaard, kunnen verpakkingen met 10 injectieflacons voor meervoudige dosering gedurende 6 uur worden ontdooid bij 2 °C tot 8 °C of kunnen afzonderlijke injectieflacons gedurende 30 minuten worden ontdooid bij kamertemperatuur (maximaal 30 °C).

Ontdooide (eerder bevroren) injectieflacons
Bewaring en transport gedurende 10 weken bij 2 °C tot 8 °C binnen de houdbaarheid van 18 maanden.

- Wanneer het vaccin naar een bewaring bij 2 °C tot 8 °C wordt verplaatst, moet op de omdoos de bijgewerkte houdbaarheidsdatum worden genoteerd en moet het vaccin vóór de bijgewerkte houdbaarheidsdatum worden gebruikt of dan worden weggegooid. De oorspronkelijke houdbaarheidsdatum moet worden doorgestreept.
- Als het vaccin bij 2 °C tot 8 °C wordt ontvangen, moet het bij 2 °C tot 8 °C worden bewaard. De houdbaarheidsdatum op de omdoos moet zijn bijgewerkt, zodat deze de gekoelde houdbaarheidsdatum weergeeft, en de oorspronkelijke houdbaarheidsdatum moet zijn doorgestreept.

Vóór gebruik kunnen de ongeopende injectieflacons maximaal 12 uur bij een temperatuur tussen 8 °C en 30 °C worden bewaard.

Ontdooide injectieflacons kunnen bij kamerlichtcondities worden gehanteerd.

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

Afhandeling van temperatuurafwijkingen tijdens gekoelde bewaring

- Stabiliteitsgegevens duiden erop dat de ongeopende injectieflacon geschikt blijft voor gebruik gedurende maximaal 10 weken indien bewaard bij temperaturen van -2 °C tot +2 °C, binnen de bewaarperiode van 10 weken tussen 2 °C en 8 °C.
- Stabiliteitsgegevens duiden erop dat de injectieflacon maximaal 24 uur kan worden bewaard bij temperaturen van 8 °C tot 30 °C, inclusief de maximaal 12 uur na de eerste keer te zijn aangeprikt.

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

Geopende injectieflacons

Chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik zijn aangetoond gedurende 12 uur bij 2 °C tot 30 °C, inclusief een transporttijd van maximaal 6 uur. Vanuit microbiologisch standpunt moet het product

onmiddellijk worden gebruikt, tenzij de methode voor opening de risico's op microbiële verontreiniging uitsluit. Als het niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn bij gebruik de bewaartijden en -condities de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de vriezer bij -90 °C tot -60 °C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.
Tijdens bewaring moet blootstelling aan kamerlicht tot een minimum worden beperkt en moet blootstelling aan direct zonlicht en ultraviolet licht worden vermeden.

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Comirnaty Omicron XBB.1.5 dispersie wordt geleverd in een heldere injectieflacon (type I-glas) van 2 ml met een stop (synthetisch broombutylrubber) en een blauwe plastic flip-offdop met aluminium verzegeling.

Eén injectieflacon voor eenmalige dosering bevat 1 dosis van 0,3 ml; zie rubriek 4.2 en 6.6.
Eén injectieflacon voor meervoudige dosering (2,25 ml) bevat 6 doses van 0,3 ml; zie rubriek 4.2 en 6.6.

Verpakkingsgrootte van injectieflacons voor eenmalige dosering: 10 injectieflacons.

Verpakkingsgrootte van injectieflacons voor meervoudige dosering: 10 injectieflacons.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Instructies voor hanteren vóór gebruik

Comirnaty Omicron XBB.1.5 moet door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg worden bereid met een aseptische techniek om de steriliteit van de bereide dispersie te verzekeren.

- **Controleer** of de injectieflacon **een blauwe plastic dop** heeft en of de **productnaam Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 microgram/dosis dispersie voor injectie** is (kinderen van 5 tot en met 11 jaar).
- Als de injectieflacon een andere productnaam vermeldt op het etiket, raadpleeg dan de Samenvatting van de productkenmerken voor die formulering.
- Als de injectieflacon bevroren wordt bewaard, moet de inhoud vóór gebruik worden ontdooid. Breng bevroren injectieflacons over naar een omgeving van 2 °C tot 8 °C om te ontdooien. Zorg ervoor dat de injectieflacons vóór gebruik volledig zijn ontdooid.
  - Injectieflacons voor eenmalige dosering: het kan 2 uur duren om een verpakking met 10 injectieflacons voor eenmalige dosering te ontdooien.
  - Injectieflacons voor meervoudige dosering: het kan 6 uur duren om een verpakking met 10 injectieflacons voor meervoudige dosering te ontdooien.
- Wanneer de injectieflacons naar bewaring bij 2 °C tot 8 °C worden verplaatst, moet de houdbaarheidsdatum op de doos worden bijgewerkt.
- Ongeopende injectieflacons kunnen **maximaal 10 weken bij 2 °C tot 8 °C worden bewaard**; de gedrukte uiterste houdbaarheidsdatum (EXP) mag niet worden overschreden.
- Als alternatief kunnen afzonderlijke bevroren injectieflacons gedurende 30 minuten bij temperaturen tot 30 °C worden ontdooid.
- Vóór gebruik kan de ongeopende injectieflacon maximaal 12 uur bij een temperatuur tot 30 °C worden bewaard. Ontdooide injectieflacons kunnen bij kamerlichtcondities worden gehanteerd.

Bereiden van doses van 0,3 ml

- Meng voorzichtig door de injectieflacons vóór gebruik 10 maal om te keren. Niet schudden.
- Vóór het mengen kan de ontdooide dispersie witte of gebroken witte, ondoorzichtige, amorfe deeltjes bevatten.
- Na het mengen moet het vaccin een heldere tot enigszins melkachtige dispersie zijn waarin geen deeltjes zichtbaar zijn. Gebruik het vaccin niet als er vreemde deeltjes aanwezig zijn of als er sprake is van verkleuring.
- Controleer of de injectieflacon een injectieflacon voor eenmalige dosering of een injectieflacon voor meervoudige dosering is en volg de onderstaande, van toepassing zijnde instructies voor hanteren:
  - Injectieflacons voor eenmalige dosering
    - Trek één vaccindosis van 0,3 ml op.
    - Gooi de injectieflacon en het overblijvende volume weg.
  - Injectieflacons voor meervoudige dosering
    - Injectieflacons voor meervoudige dosering bevatten 6 doses van elk 0,3 ml.
    - Reinig op aseptische wijze de stop van de injectieflacon met een antiseptisch doekje voor eenmalig gebruik.
    - Trek 0,3 ml Comirnaty Omicron XBB.1.5 voor kinderen van 5 tot en met 11 jaar op.

  Gebruik **spuiten en/of naalden met een kleine dode ruimte** om 6 doses uit een enkele injectieflacon te kunnen optrekken. De dode ruimte van de combinatie van spuit en naald mag maximaal 35 microliter zijn. Als standaardspuiten en -naalden worden gebruikt, is er mogelijk niet voldoende volume om een zesde dosis uit een enkele injectieflacon op te trekken.
- Elke dosis moet 0,3 ml vaccin bevatten.
- Gooi de injectieflacon en het overblijvende volume weg als de hoeveelheid vaccin die in de injectieflacon overblijft, geen volledige dosis van 0,3 ml kan opleveren.
- Noteer de betreffende datum/het betreffende tijdstip op de injectieflacon. Gooi ongebruikt vaccin 12 uur nadat de injectieflacon voor het eerst is aangeprikt, weg.

Verwijderen

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

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

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

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

Injectieflacons voor eenmalige dosering

EU/1/20/1528/022

Injectieflacons voor meervoudige dosering

EU/1/20/1528/023

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21 december 2020
Datum van laatste verlenging: 10 oktober 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

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

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

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 microgram/dosis concentraat voor dispersie voor injectie
COVID-19-mRNA-vaccin

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Container	**Doses per container (zie rubriek 4.2 en 6.6)**	**Inhoud per dosis**
Injectieflacon voor meervoudige dosering (0,4 ml) (kastanjebruine dop)	10 doses van 0,2 ml na verdunning	Eén dosis (0,2 ml) bevat 3 microgram raxtozinameran, een COVID-19-mRNA-vaccin (nucleoside-gemodificeerd, ingebed in lipidenanodeeltjes).
Injectieflacon voor meervoudige dosering (0,48 ml) (gele dop)	3 doses van 0,3 ml na verdunning	Eén dosis (0,3 ml) bevat 3 microgram raxtozinameran, een COVID-19-mRNA-vaccin (nucleoside-gemodificeerd, ingebed in lipidenanodeeltjes).

Raxtozinameran is een enkelstrengs, 5'-*capped* boodschapper-RNA (mRNA), geproduceerd met behulp van een celvrije in-vitrotranscriptie van de overeenkomende DNA-sjablonen, die voor het virale spike-eiwit (S-eiwit) van SARS-CoV-2 coderen (Omicron XBB.1.5).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

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

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 microgram/dosis concentraat voor dispersie voor injectie is geïndiceerd voor actieve immunisatie bij zuigelingen en kinderen van 6 maanden tot en met 4 jaar ter preventie van COVID-19 die wordt veroorzaakt door SARS-CoV-2.

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Zuigelingen en kinderen van 6 maanden tot en met 4 jaar zonder voorgeschiedenis van voltooiing van een primaire kuur tegen COVID-19 of een eerdere infectie met SARS-CoV-2
Na verdunning wordt Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 microgram/dosis intramusculair toegediend als een primaire kuur van 3 doses. Het wordt aanbevolen de tweede dosis 3 weken na de eerste dosis toe

te dienen, gevolgd door een derde dosis die ten minste 8 weken na de tweede dosis moet worden toegediend (zie rubriek 4.4 en 5.1).

Als een kind 5 jaar wordt tussen zijn/haar doses van de primaire kuur, moet hij/zij de primaire kuur voltooien met hetzelfde dosisniveau van 3 microgram.

Zuigelingen en kinderen van 6 maanden tot en met 4 jaar met een voorgeschiedenis van voltooiing van een primaire kuur tegen COVID-19 of een eerdere infectie met SARS-CoV-2
Na verdunning wordt Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 microgram/dosis intramusculair toegediend als een enkele dosis voor zuigelingen en kinderen van 6 maanden tot en met 4 jaar.

Voor personen die eerder zijn gevaccineerd met een COVID-19-vaccin moet Comirnaty Omicron XBB.1.5 ten minste 3 maanden na de meest recente dosis van een COVID-19-vaccin worden toegediend.

Ernstig immuungecompromitteerde personen van 6 maanden tot en met 4 jaar
Bij personen die ernstig immuungecompromitteerd zijn, kunnen aanvullende doses worden toegediend in overeenstemming met de nationale aanbevelingen (zie rubriek 4.4).

Onderlinge uitwisselbaarheid
De primaire kuur bestaat uit ofwel Comirnaty, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 of Comirnaty Omicron XBB.1.5 (of een combinatie), maar mag niet meer zijn dan het totale aantal doses dat vereist is als primaire kuur. De primaire kuur mag slechts eenmaal worden toegediend.

De onderlinge uitwisselbaarheid van Comirnaty met COVID-19-vaccins van andere fabrikanten is niet vastgesteld.

Pediatrische patiënten
Er zijn pediatrische formuleringen beschikbaar voor kinderen van 5 tot en met 11 jaar. Raadpleeg voor details de Samenvatting van de productkenmerken voor andere formuleringen.

De veiligheid en werkzaamheid van het vaccin bij zuigelingen jonger dan 6 maanden zijn nog niet vastgesteld.

Wijze van toediening

Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 microgram/dosis concentraat voor dispersie voor injectie moet na verdunning intramusculair worden toegediend (zie rubriek 6.6).

Kastanjebruine dop (injectieflacon met 10 doses)
Na verdunning bevatten de injectieflacons met een **kastanjebruine dop** van Comirnaty Omicron XBB.1.5 **10 vaccindoses van 0,2 ml**. Om 10 doses uit een enkele injectieflacon te kunnen optrekken, moeten spuiten en/of naalden met een kleine dode ruimte worden gebruikt. De dode ruimte van de combinatie van spuit en naald mag maximaal 35 microliter zijn. Als standaardspuiten en -naalden worden gebruikt, is er mogelijk niet voldoende volume om 10 doses uit een enkele injectieflacon op te trekken. Ongeacht het type spuit en naald:

- Elke dosis moet **0,2 ml** vaccin bevatten.
- Als de hoeveelheid vaccin die in de injectieflacon overblijft geen volledige dosis van **0,2 ml** kan opleveren, moeten de injectieflacon en het overblijvende volume worden weggegooid.
- Overblijvend vaccin van meerdere injectieflacons mag niet worden samengevoegd.

Gele dop (injectieflacon met 3 doses)
Na verdunning bevatten de injectieflacons met een **gele dop** van Comirnaty Omicron XBB.1.5 **3 vaccindoses van 0,3 ml**. Standaardspuiten en -naalden kunnen worden gebruikt om 3 doses uit een enkele injectieflacon op te trekken. Ongeacht het type spuit en naald:

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

Bij zuigelingen van 6 maanden tot jonger dan 12 maanden is de aanbevolen plaats van injectie het anterolaterale deel van het bovenbeen. Bij personen van 1 jaar en ouder is de aanbevolen plaats van injectie het anterolaterale deel van het bovenbeen, of de deltaspier.

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

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

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

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

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

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

Algemene aanbevelingen

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

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

Myocarditis en pericarditis
Er is een verhoogd risico op myocarditis en pericarditis na vaccinatie met Comirnaty. Deze aandoeningen kunnen binnen enkele dagen na vaccinatie optreden en deden zich voornamelijk voor binnen 14 dagen. Ze werden vaker waargenomen na de tweede vaccinatie, en vaker bij jongens en jonge mannen (zie rubriek 4.8). De beschikbare gegevens wijzen erop dat de meeste gevallen herstellen. In sommige gevallen was ondersteuning op de intensive care nodig en er zijn fatale gevallen waargenomen.

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg moeten alert zijn op de tekenen en symptomen van myocarditis en pericarditis. Gevaccineerde personen (waaronder ouders of zorgverleners) moeten worden geïnstrueerd om onmiddellijk medische hulp in te roepen indien zij symptomen ontwikkelen die wijzen op myocarditis of pericarditis zoals (acute en aanhoudende) pijn op de borst, kortademigheid of hartkloppingen na vaccinatie.

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg moeten de richtlijnen en/of specialisten raadplegen om deze aandoening te diagnosticeren en te behandelen.

Angstgerelateerde reacties
Angstgerelateerde reacties, waaronder vasovagale reacties (syncope), hyperventilatie of stressgerelateerde reacties (bijvoorbeeld duizeligheid, hartkloppingen, versnelde hartslag, veranderingen in bloeddruk, paresthesie, hypo-esthesie en zweten), kunnen zich in verband met het vaccinatieproces zelf voordoen. Stressgerelateerde reacties zijn tijdelijk van aard en verdwijnen vanzelf. Personen moeten worden geadviseerd dat ze de vaccinatieverlener van de symptomen op de hoogte moeten stellen voor evaluatie. Het is belangrijk dat voorzorgen worden genomen om letsel als gevolg van flauwvallen te voorkomen.

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

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

Immuungecompromitteerde personen
De werkzaamheid en veiligheid van het vaccin zijn niet beoordeeld bij immuungecompromitteerde personen, waaronder personen die met immunosuppressiva worden behandeld. De werkzaamheid van Comirnaty Omicron XBB.1.5 kan minder zijn bij immuungecompromitteerde personen.

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

Beperkingen van de effectiviteit van het vaccin
Zoals met alle vaccins is het mogelijk dat een vaccinatie met Comirnaty Omicron XBB.1.5 niet bij alle gevaccineerden bescherming biedt. Personen zijn mogelijk pas 7 dagen na hun vaccinatie volledig beschermd.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

Er is geen onderzoek naar gelijktijdige toediening van Comirnaty Omicron XBB.1.5 met andere vaccins uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 microgram/dosis concentraat voor dispersie voor injectie is niet bestemd voor personen ouder dan 5 jaar.

Raadpleeg voor details over het gebruik bij personen ouder dan 5 jaar de Samenvatting van de productkenmerken voor andere formuleringen.

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

Comirnaty Omicron XBB.1.5 heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid, op het fietsen en op het vermogen om machines te bedienen. Bepaalde bijwerkingen die in rubriek 4.8

worden vermeld, kunnen echter tijdelijk een invloed hebben op de rijvaardigheid, op het fietsen of op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De veiligheid van Comirnaty Omicron XBB.1.5 is afgeleid van veiligheidsgegevens van de vorige Comirnaty-vaccins.

Comirnaty
Zuigelingen van 6 tot en met 23 maanden – na 3 doses
In een analyse van onderzoek 3 (fase 2/3) waren 2.176 zuigelingen (1.458 aanvankelijk goedgekeurd Comirnaty 3 mcg en 718 placebo) van 6 tot en met 23 maanden opgenomen. Op basis van gegevens in de geblindeerde, placebogecontroleerde follow-upperiode tot en met de afsluitende datum van 28 februari 2023 werden 720 zuigelingen van 6 tot en met 23 maanden die een primaire kuur van 3 doses kregen (483 Comirnaty 3 mcg en 237 placebo), na de derde dosis gedurende een mediaan van 1,7 maanden gevolgd.

De meest voorkomende bijwerkingen bij zuigelingen van 6 tot en met 23 maanden die een dosis van de primaire kuur hadden gekregen, waren prikkelbaarheid (> 60%), sufheid (> 40%), verminderde eetlust (> 30%), injectieplaatsgevoeligheid (> 20%), injectieplaatsroodheid en koorts (> 10%).

Kinderen van 2 tot en met 4 jaar – na 3 doses
In een analyse van onderzoek 3 (fase 2/3) waren 3.541 kinderen (2.368 Comirnaty 3 mcg en 1.173 placebo) van 2 tot en met 4 jaar opgenomen. Op basis van gegevens in de geblindeerde, placebogecontroleerde follow-upperiode tot en met de afsluitende datum van 28 februari 2023 werden 1.268 kinderen van 2 tot en met 4 jaar die een primaire kuur van 3 doses kregen (863 Comirnaty 3 mcg en 405 placebo), na de derde dosis gedurende een mediaan van 2,2 maanden gevolgd.

De meest voorkomende bijwerkingen bij kinderen van 2 tot en met 4 jaar die een dosis van de primaire kuur hadden gekregen, waren injectieplaatspijn en vermoeidheid (> 40%), injectieplaatsroodheid en koorts (> 10%).

Kinderen van 5 tot en met 11 jaar (d.w.z. van 5 tot jonger dan 12 jaar) – na 2 doses
In onderzoek 3 kregen in totaal 3.109 kinderen van 5 tot en met 11 jaar ten minste 1 dosis Comirnaty 10 microgram en kregen in totaal 1.538 kinderen van 5 tot en met 11 jaar een placebo. Op het moment van de analyse van fase 2/3-onderzoek 3, met gegevens tot en met de afsluitende datum van 20 mei 2022, werden 2.206 (1.481 Comirnaty 10 microgram en 725 placebo) kinderen gedurende ≥ 4 maanden na de tweede dosis in de placebogecontroleerde, geblindeerde follow-upperiode gevolgd. De veiligheidsevaluatie voor onderzoek 3 loopt nog.

Het algemene veiligheidsprofiel van Comirnaty bij deelnemers van 5 tot 11 jaar was vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel dat is waargenomen bij deelnemers van 16 jaar en ouder. De meest frequent voorkomende bijwerkingen bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar die 2 doses hadden gekregen, waren injectieplaatspijn (> 80%), vermoeidheid (> 50%), hoofdpijn (> 30%), injectieplaatsroodheid en zwelling van injectieplaats (≥ 20%), myalgie, koude rillingen en diarree (> 10%).

Kinderen van 5 tot en met 11 jaar (d.w.z. van 5 tot jonger dan 12 jaar) – na een boosterdosis
In een subgroep van onderzoek 3 kregen in totaal 2.408 kinderen van 5 tot en met 11 jaar ten minste 5 maanden (bereik van 5,3 tot 19,4 maanden) na voltooiing van de primaire reeks een boosterdosis van Comirnaty 10 mcg. De analyse van de subgroep van fase 2/3-onderzoek 3 is gebaseerd op de gegevens tot en met de afsluitende datum van 28 februari 2023 (mediane follow-upperiode van 6,4 maanden).

Het algemene veiligheidsprofiel voor de boosterdosis was vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel waargenomen na de primaire kuur. De meest frequent voorkomende bijwerkingen na de boosterdosis bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar waren injectieplaatspijn (> 60%), vermoeidheid (> 30%),

hoofdpijn (> 20%), myalgie, koude rillingen, injectieplaatsroodheid en zwelling van injectieplaats (> 10%).

Adolescenten van 12 tot 15 jaar – na 2 doses
In een analyse van langetermijn-veiligheidsfollow-up in onderzoek 2 waren 2.260 adolescenten (1.131 Comirnaty en 1.129 placebo) 12 tot 15 jaar oud. Van hen werden 1.559 adolescenten (786 Comirnaty en 773 placebo) gevolgd gedurende ≥ 4 maanden na de tweede dosis.

Het algemene veiligheidsprofiel van Comirnaty bij adolescenten van 12 tot 15 jaar was vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel dat is waargenomen bij deelnemers van 16 jaar en ouder. De meest frequent voorkomende bijwerkingen bij adolescenten van 12 tot 15 jaar die 2 doses hadden gekregen, waren injectieplaatspijn (> 90%), vermoeidheid en hoofdpijn (> 70%), myalgie en koude rillingen (> 40%), artralgie en pyrexie (> 20%).

Deelnemers van 16 jaar en ouder – na 2 doses
In onderzoek 2 kregen in totaal 22.026 deelnemers van 16 jaar of ouder ten minste 1 dosis Comirnaty 30 microgram en kregen in totaal 22.021 deelnemers van 16 jaar of ouder een placebo (waaronder respectievelijk 138 en 145 adolescenten van 16 en 17 jaar oud in de vaccingroep en de placebogroep). In totaal kregen 20.519 deelnemers van 16 jaar of ouder 2 doses Comirnaty.

Op het moment van de analyse van onderzoek 2, met de afsluitende datum van 13 maart 2021 voor de gegevens van de placebogecontroleerde, geblindeerde follow-upperiode tot en met de datum van opheffen van de blindering voor de deelnemers, werden in totaal 25.651 (58,2%) deelnemers (13.031 Comirnaty en 12.620 placebo) van 16 jaar en ouder gedurende ≥ 4 maanden na de tweede dosis gevolgd. Deze analyse omvatte in totaal 15.111 (7.704 Comirnaty en 7.407 placebo) deelnemers van 16 tot en met 55 jaar oud en in totaal 10.540 (5.327 Comirnaty en 5.213 placebo) deelnemers van 56 jaar en ouder.

De meest frequent voorkomende bijwerkingen bij deelnemers van 16 jaar en ouder die 2 doses hadden gekregen, waren injectieplaatspijn (> 80%), vermoeidheid (> 60%), hoofdpijn (> 50%), myalgie (> 40%), koude rillingen (> 30%), artralgie (> 20%), pyrexie en zwelling van injectieplaats (> 10%); ze waren doorgaans licht of matig intens en verdwenen binnen een paar dagen na vaccinatie. Een iets lagere frequentie van reactogeniciteitsvoorvallen ging gepaard met een hogere leeftijd.

Het veiligheidsprofiel bij 545 deelnemers van 16 jaar en ouder die Comirnaty kregen en seropositief waren voor SARS-CoV-2 in de uitgangssituatie was vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel dat is waargenomen bij de algemene populatie.

Deelnemers van 12 jaar en ouder – na een boosterdosis
Een subgroep van deelnemers van fase 2/3-onderzoek 2 met daarin 306 volwassenen van 18 tot 55 jaar oud, die de oorspronkelijke kuur van 2 doses Comirnaty hadden voltooid, kregen ongeveer 6 maanden (bereik van 4,8 tot 8,0 maanden) na toediening van dosis 2 een boosterdosis van Comirnaty. Voor deelnemers die een boosterdosis kregen, bedroeg de mediane follow-upperiode in het algemeen 8,3 maanden (bereik: 1,1 tot 8,5 maanden) en voor 301 deelnemers bedroeg de follow-upperiode ≥ 6 maanden na de boosterdosis tot de afsluitende datum (22 november 2021).

Het algemene veiligheidsprofiel voor de boosterdosis was vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel waargenomen na 2 doses. De meest frequent voorkomende bijwerkingen bij deelnemers van 18 tot 55 jaar oud waren injectieplaatspijn (> 80%), vermoeidheid (> 60%), hoofdpijn (> 40%), myalgie (> 30%), koude rillingen en artralgie (> 20%).

In onderzoek 4, een placebogecontroleerd boosteronderzoek, kregen deelnemers van 16 jaar en ouder die uit onderzoek 2 werden gerekruteerd ten minste 6 maanden na de tweede dosis Comirnaty een boosterdosis van Comirnaty (5.081 deelnemers) of placebo (5.044 deelnemers). Voor deelnemers die een boosterdosis kregen, bedroeg de mediane follow-upperiode in het algemeen 2,8 maanden (bereik: 0,3 tot 7,5 maanden) na de boosterdosis in de geblindeerde, placebogecontroleerde follow-upperiode tot de afsluitende datum (8 februari 2022). Van deze deelnemers werden 1.281 deelnemers

(895 Comirnaty en 386 placebo) gevolgd gedurende ≥ 4 maanden na de boosterdosis van Comirnaty. Er werden geen nieuwe bijwerkingen van Comirnaty vastgesteld.

Een subgroep van deelnemers van fase 2/3-onderzoek 2 met daarin 825 adolescenten van 12 tot 15 jaar oud, die de oorspronkelijke kuur van 2 doses Comirnaty hadden voltooid, kregen ongeveer 11,2 maanden (bereik van 6,3 tot 20,1 maanden) na toediening van dosis 2 een boosterdosis van Comirnaty. Voor deelnemers die een boosterdosis kregen, bedroeg de mediane follow-upperiode in het algemeen 9,5 maanden (bereik: 1,5 tot 10,7 maanden) op basis van de gegevens tot en met de afsluitende datum (3 november 2022). Er werden geen nieuwe bijwerkingen van Comirnaty vastgesteld.

Boosterdosis na primaire vaccinatie met een ander goedgekeurd COVID-19-vaccin
In 5 onafhankelijke onderzoeken naar het gebruik van een boosterdosis van Comirnaty bij personen die de primaire vaccinatie hadden voltooid met een ander goedgekeurd COVID-19-vaccin (heterologe boosterdosis), werden geen nieuwe veiligheidsproblemen vastgesteld.

Voor Omicron aangepast Comirnaty
Zuigelingen van 6 tot en met 23 maanden – na de boosterdosis (vierde dosis)
In een subgroep van onderzoek 6 (fase 3) kregen 39 deelnemers van 6 tot en met 23 maanden die 3 doses van Comirnaty hadden voltooid, een boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 microgram) 2,1 tot 8,6 maanden na toediening van dosis 3. Deelnemers die een boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 kregen, werden gedurende een mediane periode van ten minste 1,7 maanden gevolgd.

Het algemene veiligheidsprofiel voor de boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 was vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel waargenomen na 3 doses. De meest frequent voorkomende bijwerkingen bij deelnemers van 6 tot en met 23 maanden waren prikkelbaarheid (> 20%), verminderde eetlust (> 10%) en sufheid (> 10%).

Kinderen van 2 tot en met 4 jaar – na de boosterdosis (vierde dosis)
In een subgroep van onderzoek 6 (fase 3) kregen 124 deelnemers van 2 tot en met 4 jaar die 3 doses van Comirnaty hadden voltooid, een boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 microgram) 2,2 tot 8,6 maanden na toediening van dosis 3. Deelnemers die een boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 kregen, werden gedurende een mediane periode van ten minste 1,8 maanden gevolgd.

Het algemene veiligheidsprofiel voor de boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 was vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel waargenomen na 3 doses. De meest frequent voorkomende bijwerkingen bij deelnemers van 2 tot en met 4 jaar waren injectieplaatspijn (> 30%) en vermoeidheid (> 10%).

Kinderen van 5 tot en met 11 jaar (d.w.z. van 5 tot jonger dan 12 jaar) – na de boosterdosis (vierde dosis)
In een subgroep van onderzoek 6 (fase 3) kregen 113 deelnemers van 5 tot en met 11 jaar die 3 doses van Comirnaty hadden voltooid, een boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 microgram) 2,6 tot 8,5 maanden na toediening van dosis 3. Deelnemers die een boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 kregen, werden gedurende een mediane periode van ten minste 1,6 maanden gevolgd.

Het algemene veiligheidsprofiel voor de boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 was vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel waargenomen na 3 doses. De meest frequent voorkomende bijwerkingen bij deelnemers van 5 tot en met 11 jaar waren injectieplaatspijn (> 60%), vermoeidheid (> 40%), hoofdpijn (> 20%) en spierpijn (> 10%).

Deelnemers van 12 jaar en ouder – na een boosterdosis van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (vierde dosis)
In een subgroep van onderzoek 5 (fase 2/3) kregen 107 deelnemers van 12 tot en met 17 jaar, 313 deelnemers van 18 tot en met 55 jaar en 306 deelnemers van 56 jaar en ouder die 3 doses van Comirnaty hadden voltooid, een boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 microgram) 5,4 tot 16,9 maanden na toediening van dosis 3. Deelnemers die een boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 kregen, werden gedurende een mediane periode van ten minste 1,5 maanden gevolgd.

Het algemene veiligheidsprofiel voor de boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 was vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel waargenomen na 3 doses. De meest frequent voorkomende bijwerkingen bij deelnemers van 12 jaar en ouder waren injectieplaatspijn (> 60%), vermoeidheid (> 50%), hoofdpijn (> 40%), spierpijn (> 20%), koude rillingen (> 10%) en gewrichtspijn (> 10%).

Lijst in tabelvorm van bijwerkingen afkomstig van klinische onderzoeken met Comirnaty en Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 en van ervaring met Comirnaty na verlening van de handelsvergunning bij personen van 6 maanden en ouder

Bijwerkingen die zijn waargenomen tijdens klinische onderzoeken worden hieronder vermeld overeenkomstig de volgende frequentiecategorieën: zeer vaak (≥1/10), vaak (≥1/100, <1/10), soms (≥1/1.000, <1/100), zelden (≥1/10.000, <1/1.000), zeer zelden (<1/10.000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1. Bijwerkingen van Comirnaty en Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 in klinische onderzoeken en bij ervaring met Comirnaty na verlening van de handelsvergunning bij personen van 6 maanden en ouder

Systeem/orgaanklasse	**Frequentie**	**Bijwerkingen**
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Vaak	Lymfadenopathie[a]
Immuunsysteemaandoeningen	Soms	Overgevoeligheidsreacties (bijv. rash[i], pruritus, urticaria, angio-oedeem[b])
	Niet bekend	Anafylaxie
Voedings- en stofwisselings-stoornissen	Soms	Verminderde eetlust[j]
Psychische stoornissen	Zeer vaak	Prikkelbaarheid[k]
	Soms	Insomnia
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Hoofdpijn; sufheid[k]
	Soms	Duizeligheid[d]; lethargie
	Zelden	Acute perifere gelaatsparalyse[c]
	Niet bekend	Paresthesie[d]; hypo-esthesie[d]
Hartaandoeningen	Zeer zelden	Myocarditis[d]; pericarditis[d]
Maagdarmstelselaandoeningen	Zeer vaak	Diarree[d]
	Vaak	Nausea; braken[d]
Huid- en onderhuidaandoeningen	Soms	Hyperhidrose; nachtzweten
	Niet bekend	Erythema multiforme[d]
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Zeer vaak	Artralgie; myalgie
	Soms	Pijn in extremiteit[e]
Voortplantings-stelsel- en borstaandoeningen	Niet bekend	Hevige menstruele bloedingen[l]
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Injectieplaatspijn; injectieplaatsge-voeligheid[k]; vermoeidheid; koude rillingen; pyrexie[f]; zwelling van injectieplaats

	Vaak	Injectieplaatsroodheid[h]
	Soms	Asthenie; malaise; injectieplaats-pruritus
	Niet bekend	Uitgebreide zwelling van de gevaccineerde ledemaat[d]; zwelling van het gezicht[g]

a. Bij deelnemers van 5 jaar en ouder werd een hogere frequentie van lymfadenopathie gemeld na een boosterdosis (≤ 2,8%) dan na een primaire dosis (≤ 0,9%) van het vaccin.
b. De frequentiecategorie voor angio-oedeem is 'zelden'.
c. Gedurende de follow-upperiode voor de veiligheid van het klinische onderzoek tot 14 november 2020 is acute perifere gelaatsparalyse (of verlamming) gemeld door vier deelnemers in de groep met het COVID-19-mRNA-vaccin. De gelaatsparalyse startte op dag 37 na dosis 1 (die deelnemer kreeg dosis 2 niet) en op dag 3, 9 en 48 na dosis 2. Er zijn geen gevallen van acute perifere gelaatsparalyse (of verlamming) gemeld in de placebogroep.
d. Bijwerkingen vastgesteld na verlening van de handelsvergunning.
e. Verwijst naar de gevaccineerde arm.
f. Een hogere frequentie van pyrexie is waargenomen na de tweede dosis in vergelijking met de eerste dosis.
g. In de postmarketingfase is melding gemaakt van zwelling van het gezicht bij personen die het vaccin toegediend kregen die eerder huidvullers ('fillers') hebben gebruikt.
h. Injectieplaatsroodheid kwam met een hogere frequentie (zeer vaak) voor bij deelnemers van 6 maanden tot en met 11 jaar.
i. De frequentiecategorie voor rash is 'vaak' bij deelnemers van 6 tot en met 23 maanden.
j. De frequentiecategorie voor verminderde eetlust is 'zeer vaak' bij deelnemers van 6 tot en met 23 maanden.
k. Prikkelbaarheid, injectieplaatsgevoeligheid en sufheid betreffen deelnemers van 6 tot en met 23 maanden.
l. De meeste gevallen bleken niet ernstig en tijdelijk van aard te zijn.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Myocarditis en pericarditis
Het verhoogde risico op myocarditis na vaccinatie met Comirnaty is het grootst bij jongens en jonge mannen (zie rubriek 4.4).

In twee grote Europese farmaco-epidemiologische studies werd het extra risico bij jongens en jonge mannen na de tweede dosis Comirnaty geraamd. Uit één studie bleek dat er bij mannen van 12-29 jaar in een periode van 7 dagen na de tweede dosis ongeveer 0,265 (95%-BI 0,255 - 0,275) meer gevallen van myocarditis per 10.000 personen optraden dan bij niet-blootgestelde personen. In een andere studie traden er bij mannen van 16-24 jaar in een periode van 28 dagen na de tweede dosis 0,56 (95%-BI 0,37 - 0,74) meer gevallen van myocarditis per 10.000 personen op dan bij niet-blootgestelde personen.

Beperkte gegevens duiden erop dat het risico op myocarditis en pericarditis na vaccinatie met Comirnaty bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar lager is dan bij de leeftijd van 12 tot en met 17 jaar.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

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

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: vaccins, virale vaccins, ATC-code: J07BN01

Werkingsmechanisme

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

Werkzaamheid

Voor Omicron aangepast Comirnaty
Immunogeniciteit bij zuigelingen en kinderen van 6 maanden tot en met 4 jaar – na de boosterdosis (vierde dosis)
In een analyse van een subgroep van onderzoek 6 kregen 60 deelnemers van 6 maanden tot en met 4 jaar die eerder 3 doses van Comirnaty 3 microgram/dosis concentraat voor dispersie hadden gekregen, een boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 microgram). De resultaten omvatten immunogeniciteitsgegevens van een vergelijkende subgroep met deelnemers van 6 maanden tot en met 4 jaar in onderzoek 3 die 3 doses van Comirnaty 3 microgram/dosis concentraat voor dispersie hadden gekregen.

Eén (1) maand na een boosterdosis (vierde dosis) induceerde een boosterdosis met Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 microgram) hogere voor Omicron BA.4-5 specifieke neutraliserende titers (ongeacht de SARS-CoV-2-status bij de uitgangssituatie), vergeleken met de titers in de vergelijkende groep die 3 doses van Comirnaty 3 microgram/dosis concentraat voor dispersie had gekregen. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 microgram) leidde ook tot vergelijkbare, voor de referentiestam specifieke titers, vergeleken met de titers in de vergelijkende groep.

De immunogeniciteitsresultaten van het vaccin na een boosterdosis bij deelnemers van 6 maanden tot en met 4 jaar worden in tabel 2 gegeven.

Tabel 2. Geometrisch gemiddelde titers – subgroep van onderzoek 6 – deelnemers met of zonder bewijs van infectie – 6 maanden tot en met 4 jaar oud – evalueerbare immunogeniciteitspopulatie

Neutralisatie-test voor SARS-CoV-2	Leeftijdsgroep	Tijdpunt voor bloedafname[a]	Vaccingroep (zoals toegewezen/gerandomiseerd)			
			Onderzoek 6 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 1,5/1,5 microgram Dosis 4 en 1 maand na dosis 4		Onderzoek 3 Comirnaty 3 microgram Dosis 3 en 1 maand na dosis 3	
			n[b]	GMT[c] (95%-BI[c])	n[b]	GMT[c] (95%-BI[c])
Omicron BA.4-5 - NT50 (titer)[d]	6 maanden tot en met 4 jaar	Vóór vaccinatie	54	192,5 (120,4; 307,8)	54	70,5 (51,1; 97,2)
		1 maand	58	1.695,2 (1.151,8; 2.494,9)	54	607,9 (431,1; 857,2)
Referentiestam - NT50 (titer)[d]	6 maanden tot en met 4 jaar	Vóór vaccinatie	57	2.678,1 (1.913,0; 3.749,2)	53	776,8 (536,4; 1.125,0)
		1 maand	58	9.733,0 (7.708,2; 12.289,6)	53	9.057,3 (7.223,4; 11.356,8)

Afkortingen: BI = betrouwbaarheidsinterval; GMT = geometrisch gemiddelde titer; LLOQ = *lower limit of quantitation* (onderste grens van kwantificatie); NT50 = 50% neutraliserende titer; SARS-CoV-2 = *severe acute respiratory syndrome*-coronavirus 2.

a. In het protocol gespecificeerd tijdpunt voor bloedafname.
b. n = aantal deelnemers met geldige en vastgestelde testresultaten voor de gespecificeerde test bij het vermelde tijdpunt voor bloedafname.
c. GMT's en 2-zijdige 95%-BI's zijn berekend door middel van de machtsverheffing van de gemiddelde logaritme van de titers en de overeenkomstige BI's (gebaseerd op de t-distributie van Student). Testresultaten lager dan de LLOQ werden vastgelegd op 0,5 × LLOQ.
d. NT50 voor SARS-CoV-2 zijn bepaald met gebruikmaking van een gevalideerd testplatform met 384 wells (oorspronkelijke stam [USA-WA1/2020, geïsoleerd in januari 2020] en Omicron B.1.1.529 subvariant BA.4/BA.5).

Immunogeniciteit bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar (d.w.z. van 5 tot jonger dan 12 jaar) – na de boosterdosis (vierde dosis)

In een analyse van een subgroep van onderzoek 6 kregen 103 deelnemers van 5 tot en met 11 jaar die eerder een primaire reeks van 2 doses en een boosterdosis van Comirnaty hadden gekregen, een boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. De resultaten omvatten immunogeniciteitsgegevens van een vergelijkende subgroep met deelnemers van 5 tot en met 11 jaar in onderzoek 3 die 3 doses van Comirnaty kregen. Bij deelnemers van 5 tot en met 11 jaar die een vierde dosis van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 kregen en deelnemers van 5 tot en met 11 jaar die een derde dosis van Comirnaty kregen, was respectievelijk 57,3% en 58,4% positief voor SARS-CoV-2 bij de uitgangssituatie.

De immuunrespons 1 maand na een boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 induceerde doorgaans vergelijkbare, met de voor Omicron BA.4/BA.5 specifieke neutraliserende titers, vergeleken met de titers in de vergelijkende groep die 3 doses van Comirnaty kreeg. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 leidde ook tot vergelijkbare, voor de referentiestam specifieke titers, vergeleken met de titers in de vergelijkende groep.

De immunogeniciteitsresultaten van het vaccin na een boosterdosis bij deelnemers van 5 tot en met 11 jaar worden in tabel 3 gegeven.

Tabel 3. Onderzoek 6 – geometrisch gemiddelde ratio en geometrisch gemiddelde titers – deelnemers met of zonder bewijs van SARS-CoV-2-infectie – 5 tot en met 11 jaar oud – evalueerbare immunogeniciteitspopulatie

Neutralisatie-test voor SARS-CoV-2	Tijdpunt voor bloed-afname[a]	Vaccingroep (zoals toegewezen/gerandomiseerd)				
		Onderzoek 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5) 10 microgram Dosis 4 en 1 maand na dosis 4		Onderzoek 3 Comirnaty 10 microgram Dosis 3 en 1 maand na dosis 3		Onderzoek 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5)/Comirnaty 10 microgram
		n[b]	GMT[c] (95%-BI[c])	n[b]	GMT[c] (95%-BI[c])	GMR[d] (95%-BI[d])
Omicron BA.4-5 - NT50 (titer)[e]	Vóór vaccinatie	102	488,3 (361,9; 658,8)	112	248,3 (187,2; 329,5)	-
	1 maand	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)
Referentiestam - NT50 (titer)[e]	Vóór vaccinatie	102	2.904,0 (2.372,6; 3.554,5)	113	1.323,1 (1.055,7; 1.658,2)	-
	1 maand	102	8.245,9 (7.108,9; 9.564,9)	113	7.235,1 (6.331,5; 8.267,8)	-

Afkortingen: BI = betrouwbaarheidsinterval; GMR = geometrisch gemiddelde ratio; GMT = geometrisch gemiddelde titer; LLOQ = *lower limit of quantitation* (onderste grens van kwantificatie); LS = *least squares* (kleinste kwadraten); N-bindend = nucleoproteïnebindend voor SARS-CoV-2; NT50 = 50% neutraliserende titer; SARS-CoV-2 = *severe acute respiratory syndrome*-coronavirus 2.

a. In het protocol gespecificeerd tijdpunt voor bloedafname.
b. n = aantal deelnemers met geldige en vastgestelde testresultaten voor de gespecificeerde test bij het vermelde tijdpunt voor bloedafname.
c. GMT's en 2-zijdige 95%-BI's zijn berekend door middel van de machtsverheffing van de gemiddelde logaritme van de titers en de overeenkomstige BI's (gebaseerd op de t-distributie van Student). Testresultaten lager dan de LLOQ werden vastgelegd op 0,5 × LLOQ.
d. GMR's en 2-zijdige 95%-BI's zijn berekend door middel van machtsverheffing van het verschil van LS-gemiddelden voor de test en de overeenkomstige BI's op basis van de analyse van logaritmisch getransformeerde testresultaten met gebruikmaking van een model van lineaire regressie met logaritmisch getransformeerde neutraliserende titers in de uitgangssituatie, infectiestatus na de uitgangssituatie en vaccingroep als covariabelen.
e. NT50 voor SARS-CoV-2 zijn bepaald met gebruikmaking van een gevalideerd testplatform met 384 wells (oorspronkelijke stam [USA-WA1/2020, geïsoleerd in januari 2020] en Omicron B.1.1.529 subvariant BA.4/BA.5).

Immunogeniciteit bij deelnemers van 12 jaar en ouder – na de boosterdosis (vierde dosis)
In een analyse van een subgroep van onderzoek 5 kregen 105 deelnemers van 12 tot en met 17 jaar, 297 deelnemers van 18 tot en met 55 jaar en 286 deelnemers van 56 jaar en ouder die eerder een primaire reeks van 2 doses en een boosterdosis van Comirnaty hadden gekregen, een boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. Bij deelnemers van 12 tot en met 17 jaar, 18 tot en met 55 jaar en 56 jaar en ouder was respectievelijk 75,2%, 71,7% en 61,5% positief voor SARS-CoV-2 bij de uitgangssituatie.

Analyses van 50% neutraliserende antistoftiters (NT50) tegen Omicron BA.4-5 en tegen een referentiestam bij deelnemers van 56 jaar en ouder die een boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 kregen in onderzoek 5, vergeleken met een subgroep van deelnemers van onderzoek 4 die een boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty kregen, toonden superioriteit aan van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 ten opzichte van Comirnaty op basis van geometrisch gemiddelde ratio (GMR), niet-inferioriteit op basis van verschil in percentages voor serologische respons met betrekking tot een respons tegen Omicron BA.4-5 en niet-inferioriteit van immuunrespons tegen de referentiestam op basis van GMR (tabel 4).

Analyses van NT50 tegen Omicron BA.4/BA.5 bij deelnemers van 18 tot en met 55 jaar, vergeleken met deelnemers van 56 jaar en ouder, die een boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 kregen in onderzoek 5 toonden niet-inferioriteit aan van respons tegen

Omicron BA.4-5 bij deelnemers van 18 tot en met 55 jaar, vergeleken met deelnemers van 56 jaar en ouder, voor zowel GMR als verschil in percentages voor serologische respons (tabel 4).

Het onderzoek beoordeelde ook het niveau van NT50 van de stam tegen Omicron BA.4-5 SARS-CoV-2 en de referentiestam vóór vaccinatie en 1 maand na vaccinatie bij deelnemers die een boosterdosis (vierde dosis) kregen (tabel 5).

Tabel 4. GMT's (NT50) voor SARS-CoV-2 en verschil in percentages van deelnemers met serologische respons 1 maand na de vaccinatiekuur – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 van onderzoek 5 en Comirnaty van subgroep van onderzoek 4 – deelnemers met en zonder bewijs van SARS-CoV-2-infectie – evalueerbare immunogeniciteitspopulatie

GMT's (NT50) voor SARS-CoV-2 1 maand na de vaccinatiekuur								
	Onderzoek 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				**Subgroep van onderzoek 4 Comirnaty**		**Vergelijking leeftijdsgroep**	**Vergelijking vaccingroep**
	18 tot en met 55 jaar		**56 jaar en ouder**		**56 jaar en ouder**		**Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 18 tot en met 55 jaar/≥ 56 jaar**	**≥ 56 jaar Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 /Comirnaty**
Neutralisatietest voor SARS-CoV-2	**n[a]**	**GMT[c] (95%-BI[c])**	**n[a]**	**GMT[b] (95%-BI[b])**	**n[a]**	**GMT[b] (95%-BI[b])**	**GMR[c] (95%-BI[c])**	**GMR[c] (95%-BI[c])**
Omicron BA.4-5 - NT50 (titer)[d]	297	4.455,9 (3.851,7; 5.154,8)	284	4.158,1 (3.554,8; 4.863,8)	282	938,9 (802,3; 1.098,8)	0,98 (0,83; 1,16)[e]	2,91 (2,45; 3,44)[f]
Referentiestam – NT50 (titer)[d]	-	-	286	16.250,1 (14.499,2; 18.212,4)	289	10.415,5 (9.366,7; 11.581,8)	-	1,38 (1,22; 1,56)[g]
Verschil in percentages van deelnemers met serologische respons 1 maand na de vaccinatiekuur								
	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				**Subgroep van onderzoek 4 Comirnaty**		**Vergelijking leeftijdsgroep**	**Vergelijking vaccingroep ≥ 56 jaar**
	18 tot en met 55 jaar		**56 jaar en ouder**		**56 jaar en ouder**		**Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 18 tot en met 55 jaar/≥ 56 jaar**	**Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 /Comirnaty**
Neutralisatietest voor SARS-CoV-2	**N[h]**	**n[i] (%) (95%-BI[k])**	**N[h]**	**n[i] (%) (95%-BI[k])**	**N[h]**	**n[i] (%) (95%-BI[j])**	**Verschil[k] (95%-BI[l])**	**Verschil[k] (95%-BI[l])**
Omicron BA.4-5 - NT50 (titer)[d]	294	180 (61,2) (55,4; 66,8)	282	188 (66,7) (60,8; 72,1)	273	127 (46,5) (40,5; 52,6)	-3,03 (-9,68; 3,63)[m]	26,77 (19,59; 33,95)[n]

Afkortingen: BI = betrouwbaarheidsinterval; GMR = geometrisch gemiddelde ratio; GMT = geometrisch gemiddelde titer; LLOQ = *lower limit of quantitation* (onderste grens van kwantificatie); LS = *least squares* (kleinste kwadraten); NT50 = 50% neutraliserende titer; SARS-CoV-2 = *severe acute respiratory syndrome*-coronavirus 2.
Opmerking: Serologische respons wordt gedefinieerd als het bereiken van een ≥ 4-voudige stijging ten opzichte van de uitgangssituatie. Als de meting in de uitgangssituatie lager is dan de LLOQ, wordt een testresultaat van ≥ 4 × LLOQ na vaccinatie beschouwd als een serologische respons

a. n = aantal deelnemers met geldige en vastgestelde testresultaten voor de gespecificeerde test bij het vermelde tijdpunt voor bloedafname.
b. GMT's en 2-zijdige 95%-BI's zijn berekend door middel van de machtsverheffing van de gemiddelde logaritme van de titers en de overeenkomstige BI's (gebaseerd op de t-distributie van Student). Testresultaten lager dan de LLOQ werden vastgelegd op 0,5 × LLOQ.
c. GMR's en 2-zijdige 95%-BI's zijn berekend door middel van machtsverheffing van het verschil van LS-gemiddelden en de overeenkomstige BI's op basis van de analyse van logaritmisch getransformeerde neutraliserende titers met gebruikmaking van een model van lineaire regressie met de termen neutraliserende titer in de uitgangssituatie (logaritmische schaal) en vaccingroep of leeftijdsgroep.
d. NT50 voor SARS-CoV-2 zijn bepaald met gebruikmaking van een gevalideerd testplatform met 384 wells (oorspronkelijke stam [USA-WA1/2020, geïsoleerd in januari 2020] en Omicron B.1.1.529 subvariant BA.4/BA.5).
e. Niet-inferioriteit wordt verklaard als de onderste grens van het 2-zijdige 95%-BI voor de GMR groter is dan 0,67.
f. Superioriteit wordt verklaard als de onderste grens van het 2-zijdige 95%-BI voor de GMR groter is dan 1.
g. Niet-inferioriteit wordt verklaard als de onderste grens van het 2-zijdige 95%-BI voor de GMR groter is dan 0,67 en de puntschatting van de GMR ≥ 0,8 is.
h. N = aantal deelnemers met geldige en vastgestelde testresultaten voor de gespecificeerde test op zowel het tijdpunt vóór vaccinatie als het vermelde tijdpunt voor bloedafname. Deze waarde is de noemer voor de procentuele berekening.
i. n = aantal deelnemers met serologische respons voor de vermelde test op het vermelde tijdpunt voor bloedafname.
j. Exact 2-zijdig BI, gebaseerd op de Clopper-Pearson-methode.
k. Verschil in aantallen, uitgedrukt in procenten.
l. 2-zijdig BI gebaseerd op de Miettinen-Nurminen-methode, gestratificeerd volgens categorie van neutraliserende titer bij de uitgangssituatie (< mediaan, ≥ mediaan) voor het verschil in aantallen. De mediaan van neutraliserende titers bij de uitgangssituatie werd berekend op basis van de gebundelde gegevens in 2 vergelijkende groepen.
m. Niet-inferioriteit wordt verklaard als de onderste grens van het 2-zijdige 95%-BI voor het verschil in percentages van deelnemers met serologische respons >- 10% is.
n. Niet-inferioriteit wordt verklaard als de onderste grens van het 2-zijdige 95%-BI voor het verschil in percentages van deelnemers met serologische respons >- 5% is.

Tabel 5. Geometrisch gemiddelde titers – subgroepen met Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 van onderzoek 5 – vóór en 1 maand na een boosterdosis (vierde dosis) – deelnemers van 12 jaar en ouder – met of zonder bewijs van infectie – evalueerbare immunogeniciteitspopulatie

Neutralisatietest voor SARS-CoV-2	**Tijdpunt voor bloedafname**	**Comirnaty Original/Omicron BA.4-5**					
		12 tot en met 17 jaar		**18 tot en met 55 jaar**		**56 jaar en ouder**	
		n[b]	**GMT[c] (95%-BI[c])**	**n[b]**	**GMT[c] (95%-BI[c])**	**n[b]**	**GMT[c] (95%-BI[c])**
Omicron BA.4-5 - NT50 (titer)[d]	Vóór vaccinatie	104	1.105,8 (835,1; 1.464,3)	294	569,6 (471,4; 688,2)	284	458,2 (365,2; 574,8)
	1 maand	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)
Referentiestam – NT50 (titer)[d]	Vóór vaccinatie	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 maand	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)

Afkortingen: BI = betrouwbaarheidsinterval; GMT = geometrisch gemiddelde titer; LLOQ = *lower limit of quantitation* (onderste grens van kwantificatie); NT50 = 50% neutraliserende titer; SARS-CoV-2 = *severe acute respiratory syndrome*-coronavirus 2.
a. In het protocol gespecificeerd tijdpunt voor bloedafname.
b. n = aantal deelnemers met geldige en vastgestelde testresultaten voor de gespecificeerde test bij het vermelde tijdpunt voor bloedafname.

c. GMT's en 2-zijdige 95%-BI's zijn berekend door middel van de machtsverheffing van de gemiddelde logaritme van de titers en de overeenkomstige BI's (gebaseerd op de t-distributie van Student). Testresultaten lager dan de LLOQ werden vastgelegd op 0,5 × LLOQ.
d. NT50 voor SARS-CoV-2 zijn bepaald met gebruikmaking van een gevalideerd testplatform met 384 wells (oorspronkelijke stam [USA-WA1/2020, geïsoleerd in januari 2020] en Omicron B.1.1.529 subvariant BA.4-5).

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

Werkzaamheid bij deelnemers van 16 jaar en ouder – na 2 doses
In het fase 2/3-deel van onderzoek 2 werden, op basis van gegevens die zijn verzameld tot en met 14 november 2020, ongeveer 44.000 deelnemers in gelijke mate gerandomiseerd; ze moesten 2 doses van het aanvankelijk goedgekeurde COVID-19-mRNA-vaccin of een placebo krijgen. De werkzaamheidsanalyses omvatten deelnemers die hun tweede vaccinatie binnen 19 tot 42 dagen na hun eerste vaccinatie kregen. De meerderheid (93,1%) van de gevaccineerden kreeg de tweede dosis 19 dagen tot 23 dagen na dosis 1. Volgens de planning worden de deelnemers gedurende maximaal 24 maanden na dosis 2 gevolgd, voor beoordelingen van de veiligheid en werkzaamheid tegen COVID-19. In het klinische onderzoek moesten de deelnemers een minimale tussenperiode van 14 dagen vóór en na toediening van een influenzavaccin in acht nemen om ofwel placebo of het COVID-19-mRNA-vaccin te krijgen. In het klinische onderzoek moesten de deelnemers een minimale tussenperiode van 60 dagen vóór en na ontvangst van bloed-/plasmaproducten of immunoglobulinen in acht nemen gedurende het gehele onderzoek en tot voltooiing ervan om ofwel placebo of het COVID-19-mRNA-vaccin te krijgen.

De populatie voor de analyse van het primaire werkzaamheidseindpunt bestond uit 36.621 deelnemers van 12 jaar en ouder (18.242 in de groep met het COVID-19-mRNA-vaccin en 18.379 in de placebogroep) voor wie er geen bewijzen waren voor een eerdere infectie met SARS-CoV-2 tot en met 7 dagen na de tweede dosis. Verder waren 134 deelnemers 16 tot en met 17 jaar oud (66 in de groep met het COVID-19-mRNA-vaccin en 68 in de placebogroep) en waren 1.616 deelnemers 75 jaar en ouder (804 in de groep met het COVID-19-mRNA-vaccin en 812 in de placebogroep).

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

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

Informatie over de werkzaamheid van het vaccin wordt gegeven in tabel 6.

Tabel 6. Werkzaamheid van het vaccin – eerste optreden van COVID-19 vanaf 7 dagen na dosis 2, volgens leeftijdssubgroep – deelnemers zonder bewijs van infectie vóór 7 dagen na dosis 2 – evalueerbare populatie voor werkzaamheid (7 dagen)

Eerste optreden van COVID-19 vanaf 7 dagen na dosis 2 bij deelnemers zonder bewijs van eerdere SARS-CoV-2-infectie*			
Subgroep	**COVID-19-mRNA-vaccin N[a] = 18.198 Gevallen n1[b] Bewakingsperiode[c] (n2[d])**	**Placebo N[a] = 18.325 Gevallen n1[b] Bewakingsperiode[c] (n2[d])**	**Werkzaamheid van vaccin % (95%-BI)[e]**
Alle deelnemers	8 2,214 (17.411)	162 2,222 (17.511)	95,0 (90,0; 97,9)
16 tot en met 64 jaar	7 1,706 (13.549)	143 1,710 (13.618)	95,1 (89,6; 98,1)
65 jaar en ouder	1 0,508 (3.848)	19 0,511 (3.880)	94,7 (66,7; 99,9)
65 tot en met 74 jaar	1 0,406 (3.074)	14 0,406 (3.095)	92,9 (53,1; 99,8)
75 jaar en ouder	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1; 100,0)

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

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

a. N = aantal deelnemers in de gespecificeerde groep.
b. n1 = aantal deelnemers die voldoen aan de definitie voor het eindpunt.
c. Totale bewakingsperiode in 1.000 persoonsjaren voor het gegeven eindpunt voor alle deelnemers binnen elke groep die risico lopen op het eindpunt. De periode voor het verzamelen van gevallen van COVID-19 loopt vanaf 7 dagen na dosis 2 tot het einde van de bewakingsperiode.
d. n2 = aantal deelnemers die risico lopen op het eindpunt.
e. Het tweezijdige betrouwbaarheidsinterval (BI) voor de werkzaamheid van het vaccin is afgeleid op basis van de voor de bewakingsperiode aangepaste Clopper-Pearson-methode. BI niet aangepast voor multipliciteit.

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

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

Bijgewerkte analyses van de werkzaamheid zijn uitgevoerd met aanvullende, bevestigde gevallen van COVID-19 die zijn verzameld tijdens de geblindeerde, placebogecontroleerde follow-up; ze geven bij de populatie voor de werkzaamheid een periode tot 6 maanden na dosis 2 weer.

De bijgewerkte informatie over de werkzaamheid van het vaccin wordt gegeven in tabel 7.

Tabel 7. Werkzaamheid van het vaccin – eerste optreden van COVID-19 vanaf 7 dagen na dosis 2, volgens leeftijdssubgroep – deelnemers zonder bewijs van eerdere SARS-CoV-2-infectie* vóór 7 dagen na dosis 2 – evalueerbare populatie voor werkzaamheid (7 dagen) tijdens de placebogecontroleerde follow-upperiode

Subgroep	COVID-19-mRNA-vaccin Na = 20.998 Gevallen n1b Bewakingsperiodec (n2d)	Placebo Na = 21.096 Gevallen n1b Bewakingsperiodec (n2d)	Werkzaamheid van vaccin % (95%-BIe)
Alle deelnemers[f]	77 6,247 (20.712)	850 6,003 (20.713)	91,3 (89,0; 93,2)
16 tot en met 64 jaar	70 4,859 (15.519)	710 4,654 (15.515)	90,6 (87,9; 92,7)
65 jaar en ouder	7 1,233 (4.192)	124 1,202 (4.226)	94,5 (88,3; 97,8)
65 tot en met 74 jaar	6 0,994 (3.350)	98 0,966 (3.379)	94,1 (86,6; 97,9)
75 jaar en ouder	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

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

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

a. N = aantal deelnemers in de gespecificeerde groep.
b. n1 = aantal deelnemers die voldoen aan de definitie voor het eindpunt.
c. Totale bewakingsperiode in 1.000 persoonsjaren voor het gegeven eindpunt voor alle deelnemers binnen elke groep die risico lopen op het eindpunt. De periode voor het verzamelen van gevallen van COVID-19 loopt vanaf 7 dagen na dosis 2 tot het einde van de bewakingsperiode.
d. n2 = aantal deelnemers die risico lopen op het eindpunt.
e. Het tweezijdige 95%-betrouwbaarheidsinterval (BI) voor de werkzaamheid van het vaccin is afgeleid op basis van de voor de bewakingsperiode aangepaste Clopper-Pearson-methode.
f. Omvatte bevestigde gevallen bij deelnemers van 12 tot en met 15 jaar: 0 in de groep met het COVID-19-mRNA-vaccin; 16 in de placebogroep.

In de periode waarin de variant van het Wuhan-/wildtype en de alfa-variant de belangrijkste stammen waren die circuleerden, bedroeg in de bijgewerkte werkzaamheidsanalyse de werkzaamheid van het COVID-19-mRNA-vaccin voor preventie van het eerste optreden van COVID-19 vanaf 7 dagen na dosis 2, vergeleken met placebo, 91,1% (95%-BI van 88,8% tot 93,0%) bij deelnemers in de evalueerbare populatie voor de werkzaamheid met of zonder bewijs van eerdere infectie met SARS-CoV-2.

Bovendien toonden de bijgewerkte werkzaamheidsanalyses volgens subgroep vergelijkbare puntschattingen voor de werkzaamheid aan voor alle groepen van geslacht, etnische afkomst, geografie en deelnemers met medische comorbiditeiten en obesitas die gepaard gaan met een hoog risico op ernstige COVID-19.

Werkzaamheid tegen ernstige COVID-19
Bijgewerkte werkzaamheidsanalyses van secundaire werkzaamheidseindpunten ondersteunden het voordeel van het COVID-19-mRNA-vaccin voor preventie van ernstige COVID-19.

Vanaf 13 maart 2021 wordt werkzaamheid van het vaccin tegen ernstige COVID-19 uitsluitend gegeven voor deelnemers met of zonder eerdere infectie met SARS-CoV-2 (tabel 8), omdat het aantal gevallen van COVID-19 bij deelnemers zonder eerdere infectie met SARS-CoV-2 hetzelfde was als

dat bij deelnemers met of zonder eerdere infectie met SARS-CoV-2 bij zowel de groep met het COVID-19-mRNA-vaccin als de placebogroep.

Tabel 8. Werkzaamheid van het vaccin – eerste optreden van ernstige COVID-19 bij deelnemers met of zonder eerdere SARS-CoV-2-infectie volgens definitie van de Food and Drug Administration (FDA)* na dosis 1 of vanaf 7 dagen na dosis 2 in de placebogecontroleerde follow-up

	COVID-19-mRNA-vaccin Gevallen n1[a] Bewakingsperiode (n2[b])	**Placebo Gevallen n1[a] Bewakingsperiode (n2[b])**	**Werkzaamheid van vaccin % (95%-BI[c])**
Na dosis 1[d]	1 8,439[e] (22.505)	30 8,288[e] (22.435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 dagen na dosis 2[f]	1 6,522[g] (21.649)	21 6,404[g] (21.730)	95,3 (70,9; 99,9)

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

* Ernstige ziekte van COVID-19 zoals gedefinieerd door de FDA is bevestigde COVID-19 en aanwezigheid van ten minste 1 van de volgende:

- klinische tekenen in rusttoestand die duiden op een ernstige systemische ziekte (ademhalingsritme ≥ 30 ademhalingen per minuut, hartslag ≥ 125 slagen per minuut, zuurstofsaturatie ≤ 93% bij kamerlucht op zeeniveau, of verhouding van partiële druk van arteriële zuurstof ten opzichte van fractionele geïnspireerde zuurstof < 300 mmHg);
- ademhalingsfalen (gedefinieerd als noodzaak van high-flow zuurstof, niet-invasieve beademing, kunstmatige beademing of extracorporele membraanoxygenatie [ECMO]);
- bewijs van shock (systolische bloeddruk < 90 mmHg, diastolische bloeddruk < 60 mmHg of noodzaak van vasopressoren);
- significante acute nier-, lever- of neurologische disfunctie;
- opname op een intensivecareafdeling;
- overlijden.

a. n1 = aantal deelnemers die voldoen aan de definitie voor het eindpunt.
b. n2 = aantal deelnemers die risico lopen op het eindpunt.
c. Het tweezijdige betrouwbaarheidsinterval (BI) voor de werkzaamheid van het vaccin is afgeleid op basis van de voor de bewakingsperiode aangepaste Clopper-Pearson-methode.
d. Werkzaamheid beoordeeld op basis van de gehele beschikbare populatie voor de werkzaamheid van dosis 1 (aangepaste *intention-to-treat*) die bestond uit alle gerandomiseerde deelnemers die ten minste 1 dosis van het onderzoeksmiddel hadden gekregen.
e. Totale bewakingsperiode in 1.000 persoonsjaren voor het gegeven eindpunt voor alle deelnemers binnen elke groep die risico lopen op het eindpunt. De periode voor het verzamelen van gevallen van COVID-19 loopt vanaf dosis 1 tot het einde van de bewakingsperiode.
f. Werkzaamheid beoordeeld op basis van de evalueerbare populatie voor de werkzaamheid (7 dagen) die bestond uit alle in aanmerking komende, gerandomiseerde deelnemers die alle doses van het onderzoeksmiddel hadden gekregen, zoals gerandomiseerd binnen de vooraf vastgelegde marge, en die volgens de clinicus geen andere belangrijke afwijkingen van het protocol hadden.
g. Totale bewakingsperiode in 1.000 persoonsjaren voor het gegeven eindpunt voor alle deelnemers binnen elke groep die risico lopen op het eindpunt. De periode voor het verzamelen van gevallen van COVID-19 loopt vanaf 7 dagen na dosis 2 tot het einde van de bewakingsperiode.

Werkzaamheid en immunogeniciteit bij adolescenten van 12 tot 15 jaar – na 2 doses

In een initiële analyse van onderzoek 2 bij adolescenten van 12 tot 15 jaar (met een mediane follow-upduur van > 2 maanden na dosis 2) zonder bewijs van eerdere infectie waren er geen gevallen bij de 1.005 deelnemers die het vaccin kregen en waren er 16 gevallen van de 978 die placebo kregen. De puntschatting voor de werkzaamheid is 100% (95%-betrouwbaarheidsinterval 75,3; 100,0). Bij deelnemers met of zonder bewijs van eerdere infectie waren er 0 gevallen bij de 1.119 die het vaccin kregen en 18 gevallen bij de 1.110 deelnemers die placebo kregen. Ook dit duidt erop dat de puntschatting voor de werkzaamheid 100% is (95%-betrouwbaarheidsinterval 78,1; 100,0).

De bijgewerkte werkzaamheidsanalyses werden uitgevoerd met aanvullende bevestigde COVID-19-gevallen die waren ontstaan tijdens de geblindeerde, placebogecontroleerde follow-upperiode die liep tot 6 maanden na dosis 2, in de werkzaamheidspopulatie.

In de bijgewerkte werkzaamheidsanalyse van onderzoek 2, bij adolescenten van 12 tot en met 15 jaar zonder tekenen van eerdere infectie, kwamen geen gevallen voor onder de 1.057 deelnemers die het vaccin hadden gekregen en 28 gevallen onder de 1.030 die placebo hadden gekregen. De puntschatting voor de werkzaamheid is 100% (95%-betrouwbaarheidsinterval 86,8; 100,0) in de periode waarin de alfa-variant de belangrijkste stam was die circuleerde. Bij deelnemers met of zonder tekenen van eerdere infectie kwamen 0 gevallen voor onder de 1.119 deelnemers die het vaccin hadden gekregen en 30 gevallen onder de 1.109 deelnemers die placebo hadden gekregen. Dit geeft ook aan dat de puntschatting voor de werkzaamheid 100% is (95%-betrouwbaarheidsinterval 87,5; 100,0).

In onderzoek 2 werd 1 maand na dosis 2 een analyse van neutraliserende titers voor SARS-CoV-2 uitgevoerd bij een willekeurig geselecteerde subgroep van deelnemers voor wie er geen serologisch of virologisch bewijs was van een doorgemaakte SARS-CoV-2-infectie tot en met 1 maand na dosis 2, waarbij de respons bij adolescenten van 12 tot 15 jaar oud (n = 190) werd vergeleken met de respons bij deelnemers van 16 tot 25 jaar oud (n = 170).

De verhouding van de geometrisch gemiddelde titers (GMT) bij de leeftijdsgroep van 12 tot 15 jaar tot de leeftijdsgroep van 16 tot 25 jaar was 1,76, met een 2-zijdig 95%-BI van 1,47 tot 2,10. Daarom is voldaan aan het criterium van de 1,5-voudige niet-inferioriteit aangezien de onderste grens van het 2-zijdig 95%-BI voor de geometrisch gemiddelde ratio (GMR) > 0,67 was.

Werkzaamheid en immunogeniciteit bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar (d.w.z. van 5 tot jonger dan 12 jaar) – na 2 doses
Onderzoek 3 is een fase 1/2/3-onderzoek dat bestond uit een open-label, dosisbepalend deel voor het vaccin (fase 1) en een multicenter, multinationaal, gerandomiseerd, placebogecontroleerd (met fysiologische zoutoplossing), waarnemergeblindeerd deel naar de werkzaamheid (fase 2/3) waarin deelnemers van 5 tot en met 11 jaar werden opgenomen. De meerderheid (94,4%) van de deelnemers die gerandomiseerd werden naar ontvangst van het vaccin, ontving de tweede dosis 19 dagen tot 23 dagen na dosis 1.

Initiële beschrijvende werkzaamheidsresultaten van het vaccin bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar zonder bewijs van eerdere infectie met SARS-CoV-2 worden gegeven in tabel 9. Bij deelnemers met bewijs van eerdere infectie met SARS-CoV-2 zijn er geen gevallen van COVID-19 waargenomen in de vaccingroep of in de placebogroep.

Tabel 9. Werkzaamheid van het vaccin – eerste optreden van COVID-19 vanaf 7 dagen na dosis 2: zonder bewijs van infectie vóór 7 dagen na dosis 2 – fase 2/3 –evalueerbare populatie van kinderen van 5 tot en met 11 jaar voor werkzaamheid

Eerste optreden van COVID-19 vanaf 7 dagen na dosis 2 bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar zonder bewijs van eerdere infectie met SARS-CoV-2*			
	COVID-19-mRNA-vaccin 10 microgram/dosis Na = 1.305 Gevallen n1b Bewakingsperiodec (n2d)	**Placebo Na = 663 Gevallen n1b Bewakingsperiodec (n2d)**	**Werkzaamheid van vaccin % (95%-BI)**
Kinderen van 5 tot en met 11 jaar	3 0,322 (1.273)	16 0,159 (637)	90,7 (67,7; 98,3)

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

* Deelnemers die geen bewijs van een eerdere SARS-CoV-2-infectie hadden (d.w.z. [serum-]negatief voor N-bindende antistof bij bezoek 1 en SARS-CoV-2 niet gedetecteerd met behulp van NAAT [neusswab] bij bezoek 1 en 2) en een negatieve NAAT (neusswab) hadden bij een ongepland bezoek vóór 7 dagen na dosis 2, werden in de analyse opgenomen.
a. N = aantal deelnemers in de gespecificeerde groep.
b. n1 = aantal deelnemers die voldoen aan de definitie voor het eindpunt.
c. Totale bewakingsperiode in 1.000 persoonsjaren voor het gegeven eindpunt voor alle deelnemers binnen elke groep die risico lopen op het eindpunt. De periode voor het verzamelen van gevallen van COVID-19 loopt vanaf 7 dagen na dosis 2 tot het einde van de bewakingsperiode.
d. n2 = aantal deelnemers die risico lopen op het eindpunt.

Een vooraf gespecificeerde, door hypothese gestuurde analyse van de werkzaamheid is uitgevoerd met aanvullende, bevestigde gevallen van COVID-19 die zijn verzameld tijdens de geblindeerde, placebogecontroleerde follow-up; ze geven bij de populatie voor de werkzaamheid een periode tot 6 maanden na dosis 2 weer.

In de werkzaamheidsanalyse van onderzoek 3, bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar zonder tekenen van eerdere infectie, waren er 10 gevallen onder de 2.703 deelnemers die het vaccin hadden gekregen en 42 gevallen onder de 1.348 die placebo hadden gekregen. De puntschatting voor de werkzaamheid is 88,2% (95%-betrouwbaarheidsinterval 76,2; 94,7) in de periode waarin de delta-variant de belangrijkste stam was die circuleerde. Bij deelnemers met of zonder tekenen van eerdere infectie waren er 12 gevallen onder de 3.018 deelnemers die het vaccin hadden gekregen en 42 gevallen onder de 1.511 deelnemers die placebo hadden gekregen. De puntschatting voor de werkzaamheid is 85,7% (95%-betrouwbaarheidsinterval 72,4; 93,2).

In onderzoek 3 toonde een analyse van 50% neutraliserende titers (NT50) voor SARS-CoV-2 1 maand na dosis 2 bij een willekeurig geselecteerde subgroep van deelnemers effectiviteit aan door immuunoverbrugging van immuunresponsen. Daarbij werden kinderen van 5 tot en met 11 jaar (d.w.z. van 5 tot jonger dan 12 jaar) in het fase 2/3-gedeelte van onderzoek 3 vergeleken met deelnemers van 16 tot 25 jaar in het fase 2/3-deel van onderzoek 3 voor wie er geen serologisch of virologisch bewijs was van een doorgemaakte SARS-CoV-2-infectie tot en met 1 maand na dosis 2, waarbij voldaan werd aan de vooraf gespecificeerde criteria voor immuunoverbrugging voor zowel geometrisch gemiddelde ratio (GMR) als verschil in serologische respons. De serologische respons werd gedefinieerd als het bereiken van een ten minste 4-voudige stijging van NT50 voor SARS-CoV-2 ten opzichte van de uitgangssituatie (vóór dosis 1).

De GMR van de NT50 voor SARS-CoV-2 1 maand na dosis 2 bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar (d.w.z. van 5 tot jonger dan 12 jaar) ten opzichte van die bij jongvolwassenen van 16 tot 25 jaar was 1,04 (2-zijdig 95%-BI: 0,93; 1,18). Bij deelnemers zonder bewijs van eerdere infectie met SARS-CoV-2 tot 1 maand na dosis 2 had 99,2% van de kinderen van 5 tot en met 11 jaar en 99,2% van de deelnemers van 16 tot 25 jaar 1 maand na dosis 2 een serologische respons. Het verschil in percentages van deelnemers met een serologische respons tussen de 2 leeftijdsgroepen (kinderen – jongvolwassenen) was 0,0% (2-zijdig 95%-BI: -2,0%; 2,2%). Deze informatie wordt gegeven in tabel 10.

Tabel 10. Samenvatting van geometrisch gemiddelde ratio voor 50% neutraliserende titer en verschil in percentages van deelnemers met serologische respons – vergelijking van kinderen van 5 tot en met 11 jaar (onderzoek 3) met deelnemers van 16 tot 25 jaar (onderzoek 2) – deelnemers zonder bewijs van infectie tot 1 maand na dosis 2 – subgroep met immuunoverbrugging – fase 2/3 – evalueerbare populatie voor immunogeniciteit

		COVID-19-mRNA-vaccin			
		10 microgram/dosis 5 tot 11 jaar N[a] = 264	30 microgram/dosis 16 tot 25 jaar N[a] = 253	5 tot en met 11 jaar/ 16 tot 25 jaar	
	Tijdpunt[b]	GMT[c] (95%-BI[c])	GMT[c] (95%-BI[c])	GMR[d] (95%-BI[d])	Doelstelling bereikt voor immuun-overbrugging[e] (J/N)
Geometrisch gemiddelde voor 50% neutralise-rende titer[f] (GMT[c])	1 maand na dosis 2	1.197,6 (1.106,1; 1.296,6)	1.146,5 (1.045,5; 1.257,2)	1,04 (0,93; 1,18)	J
	Tijdpunt[b]	n[g] (%) (95%-BI[h])	n[g] (%) (95%-BI[h])	Verschil %[i] (95%-BI[j])	Doelstelling bereikt voor immuun-overbrugging[k] (J/N)
Percentage serologische respons (%) voor 50% neutralise-rende titer[f]	1 maand na dosis 2	262 (99,2) (97,3; 99,9)	251 (99,2) (97,2; 99,9)	0,0 (-2,0; 2,2)	J

Afkortingen: BI = betrouwbaarheidsinterval; GMR = geometrisch gemiddelde ratio; GMT = geometrisch gemiddelde titer; LLOQ = *lower limit of quantitation* (onderste grens van kwantificatie); NAAT = nucleïnezuuramplificatietest; NT50 = 50% neutraliserende titer; SARS-CoV-2 = *severe acute respiratory syndrome*-coronavirus 2.

Opmerking: Deelnemers die geen serologisch of virologisch bewijs (tot 1 maand na de bloedafname na dosis 2) van eerdere SARS-CoV-2-infectie hadden (d.w.z. [serum-]negatief voor N-bindende antistof bij het bezoek van dosis 1 en 1 maand na dosis 2, SARS-CoV-2 niet gedetecteerd met behulp van NAAT [neusswab] bij de bezoeken van dosis 1 en dosis 2, bij ieder ongepland bezoek tot 1 maand na de bloedafname na dosis 2 een negatieve NAAT (neusswab) en geen medische voorgeschiedenis van COVID-19 hadden, werden in de analyse opgenomen.

Opmerking: Serologische respons wordt gedefinieerd als het bereiken van een ≥ 4-voudige stijging ten opzichte van de uitgangssituatie (vóór dosis 1). Als de meting in de uitgangssituatie lager is dan de LLOQ, wordt een testresultaat van ≥ 4 × LLOQ na vaccinatie beschouwd als een serologische respons.

a. N = aantal deelnemers met geldige en vastgestelde testresultaten vóór vaccinatie en 1 maand na dosis 2. Deze waarden zijn ook de noemers die worden gebruikt bij de procentuele berekeningen voor percentages van serologische respons.
b. In het protocol gespecificeerd tijdstip voor bloedafname.
c. GMT's en 2-zijdige 95%-BI's zijn berekend door middel van de machtsverheffing van de gemiddelde logaritme van de titers en de overeenkomstige BI's (gebaseerd op de t-distributie van Student). Testresultaten lager dan de LLOQ werden vastgelegd op 0,5 × LLOQ.
d. GMR's en 2-zijdige 95%-BI's zijn berekend door de machtsverheffing van het gemiddelde verschil in de logaritmen van de titers (5 tot en met 11 jaar min 16 tot 25 jaar) en de overeenkomstige BI's (gebaseerd op de t-distributie van Student).
e. Immuunoverbrugging, gebaseerd op de GMT, wordt verklaard als de ondergrens van het 2-zijdige 95%-BI voor de GMR groter is dan 0,67 en de puntschatting van de GMR ≥ 0,8 is.

f. NT50 voor SARS-CoV-2 werd bepaald met behulp van de *mNeonGreen Virus Microneutralization Assay* voor SARS-CoV-2. De test maakt gebruik van een fluorescent reportervirus afkomstig van de USA_WA1/2020-stam en virusneutralisatie wordt afgelezen op monolagen van Vero-cellen. Het monster met NT50 wordt gedefinieerd als de omgekeerde serumverdunning waarbij 50% van het virus wordt geneutraliseerd.
g. n = aantal deelnemers met serologische respons, gebaseerd op NT50 1 maand na dosis 2.
h. Exact 2-zijdig BI, gebaseerd op de Clopper-Pearson-methode.
i. Verschil in aantallen, uitgedrukt in procenten (5 tot en met 11 jaar min 16 tot 25 jaar).
j. 2-zijdig BI, gebaseerd op de Miettinen-Nurminen-methode voor het verschil in aantallen, uitgedrukt in procenten.
k. Immuunoverbrugging, gebaseerd op percentage serologische respons, wordt verklaard als de ondergrens van het 2-zijdige 95%-BI voor het verschil in serologische respons groter is dan -10,0%.

Immunogeniciteit bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar (d.w.z. van 5 tot jonger dan 12 jaar) – na een boosterdosis

Een boosterdosis van Comirnaty werd gegeven aan 401 willekeurig geselecteerde deelnemers van onderzoek 3. De effectiviteit van een boosterdosis voor de leeftijd van 5 tot en met 11 jaar is afgeleid van de immunogeniciteit. De immunogeniciteit daarvan werd beoordeeld met NT50 tegen de referentiestam SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020). Analyses van NT50 1 maand na de boosterdosis, vergeleken met voorafgaand aan de boosterdosis, toonden een aanzienlijke stijging van GMT's aan bij personen van 5 tot en met 11 jaar die geen serologisch of virologisch bewijs van eerdere SARS-CoV-2-infectie hadden tot en met 1 maand na dosis 2 en de boosterdosis. Deze analyse wordt samengevat in tabel 11.

Tabel 11. Samenvatting van geometrisch gemiddelde titers – NT50 – deelnemers zonder bewijs van infectie – fase 2/3 – immunogeniciteitsgroep – 5 tot en met 11 jaar oud – evalueerbare immunogeniciteitspopulatie

	Tijdpunt voor bloedafname[a]		
Test	**1 maand na boosterdosis (n[b]=67) GMT[c] (95%-BI[c])**	**1 maand na dosis 2 (n[b]=96) GMT[c] (95%-BI[c])**	**1 maand na boosterdosis/ 1 maand na dosis 2 GMR[d] (95%-BI[d])**
Neutralisatietest voor SARS-CoV-2 – NT50 (titer)	2.720,9 (2.280,1; 3.247,0)	1.253,9 (1.116,0; 1.408,9)	2,17 (1,76; 2,68)

Afkortingen: BI = betrouwbaarheidsinterval; GMR = geometrisch gemiddelde ratio; GMT = geometrisch gemiddelde titer; LLOQ = *lower limit of quantitation* (onderste grens van kwantificatie); NT50 = 50% neutraliserende titer; SARS-CoV-2 = *severe acute respiratory syndrome*-coronavirus 2.

a. In het protocol gespecificeerd tijdpunt voor bloedafname.
b. n = aantal deelnemers met geldige en vastgestelde testresultaten voor de gespecificeerde test bij de vermelde dosis/het vermelde tijdpunt voor bloedafname.
c. GMT's en 2-zijdige 95%-BI's zijn berekend door middel van de machtsverheffing van de gemiddelde logaritme van de titers en de overeenkomstige BI's (gebaseerd op de t-distributie van Student). Testresultaten lager dan de LLOQ werden vastgelegd op 0,5 × LLOQ.
d. GMR's en 2-zijdige 95%-BI's zijn berekend door de machtsverheffing van het gemiddelde verschil in de logaritmen van de titers (1 maand na de boosterdosis min 1 maand na dosis 2) en het overeenstemmende BI (gebaseerd op de t-distributie van Student).

Werkzaamheid en immunogeniciteit van een primaire kuur van 3 doses bij zuigelingen en kinderen van 6 maanden tot en met 4 jaar

De werkzaamheidsanalyse van onderzoek 3 werd uitgevoerd voor de gecombineerde populatie van deelnemers van 6 maanden tot en met 4 jaar op basis van gevallen die bevestigd werden bij 873 deelnemers in de groep met het COVID-19-mRNA-vaccin en 381 deelnemers in de placebogroep (randomisatieverhouding van 2:1) die alle 3 de doses van de onderzoeksinterventie kregen tijdens de geblindeerde follow-upperiode toen de Omicron-variant van SARS-CoV-2 (BA.2) de belangrijkste variant was die circuleerde (afsluitende datum van 17 juni 2022 voor de gegevens).

De werkzaamheidsresultaten voor het vaccin na dosis 3 bij deelnemers van 6 maanden tot en met 4 jaar worden gegeven in tabel 12.

Tabel 12. Werkzaamheid van het vaccin – eerste optreden van COVID-19 vanaf 7 dagen na dosis 3 – geblindeerde follow-upperiode – deelnemers zonder bewijs van infectie vóór 7 dagen na dosis 3 – fase 2/3 – 6 maanden tot en met 4 jaar – evalueerbare populatie voor werkzaamheid (3 doses)

Eerste optreden van COVID-19 vanaf 7 dagen na dosis 3 bij deelnemers zonder bewijs van eerdere SARS-CoV-2-infectie*			
Subgroep	**COVID-19-mRNA-vaccin 3 mcg/dosis Na = 873 Gevallen n1b Bewakingsperiodec (n2d)**	**Placebo Na = 381 Gevallen n1b Bewakingsperiodec (n2d)**	**Werkzaamheid van vaccin % (95%-BIe)**
6 maanden tot en met 4 jaare	13 0,124 (794)	21 0,054 (351)	73,2 (43,8; 87,6)
2 tot en met 4 jaar	9 0,081 (498)	13 0,033 (204)	71,8 (28,6; 89,4)
6 maanden tot en met 23 maanden	4 0,042 (296)	8 0,020 (147)	75,8 (9,7; 94,7)

Afkortingen: NAAT = nucleïnezuuramplificatietest; N-bindend = nucleoproteïnebindend voor SARS-CoV-2; SARS-CoV-2 = *severe acute respiratory syndrome*-coronavirus 2; VE = werkzaamheid van vaccin.

* Deelnemers die geen serologisch of virologisch bewijs (vóór 7 dagen na toediening van dosis 3) van een eerdere SARS-CoV-2-infectie hadden (d.w.z. [serum-]negatief voor N-bindende antistof bij de bezoeken van dosis 1, 1 maand na dosis 2 [indien beschikbaar] en dosis 3 [indien beschikbaar], SARS-CoV-2 niet gedetecteerd met behulp van NAAT [neusswab] bij de onderzoeksbezoeken van dosis 1, dosis 2 en dosis 3, en een negatieve NAAT [neusswab] bij een ongepland bezoek vóór 7 dagen na toediening van dosis 3) en die geen medische voorgeschiedenis van COVID-19 hadden, werden in de analyse opgenomen.

a. N = aantal deelnemers in de gespecificeerde groep.
b. n1 = aantal deelnemers die voldoen aan de definitie voor het eindpunt.
c. Totale bewakingsperiode in 1.000 persoonsjaren voor het gegeven eindpunt voor alle deelnemers binnen elke groep die risico lopen op het eindpunt. De periode voor het verzamelen van gevallen van COVID-19 loopt vanaf 7 dagen na dosis 3 tot het einde van de bewakingsperiode.
d. n2 = aantal deelnemers die risico lopen op het eindpunt.
e. Het tweezijdige 95%-betrouwbaarheidsinterval (BI) voor VE is afgeleid op basis van de voor de bewakingsperiode aangepaste Clopper-Pearson-methode.

Werkzaamheid van het vaccin bij deelnemers met of zonder eerdere SARS-CoV-2-infectie was vergelijkbaar met die bij deelnemers zonder eerdere SARS-CoV-2-infectie.

Aan criteria voor ernstige COVID-19 (zoals beschreven in het protocol, op basis van de definitie van de FDA en gemodificeerd voor kinderen) werd voldaan in 12 gevallen (8 COVID-19-mRNA-vaccin en 4 placebo) onder deelnemers van 6 maanden tot en met 4 jaar. Onder deelnemers van 6 maanden tot en met 23 maanden werd aan criteria voor ernstige COVID-19 voldaan in 3 gevallen (2 COVID-19-mRNA-vaccin en 1 placebo).

Immunogeniciteitsanalyses zijn uitgevoerd in de subgroep van 82 deelnemers van 6 tot en met 23 maanden (van onderzoek 3) en 143 deelnemers van 2 tot en met 4 jaar (van onderzoek 3) met immuunoverbrugging en zonder bewijs van infectie tot 1 maand na dosis 3 op basis van gegevens met afsluitende datum van 29 april 2022.

Met gebruikmaking van een microneutralisatietest tegen de referentiestam (USA_WA1/2020) werden 50% neutraliserende antistoftiters (NT50) tegen SARS-CoV-2 vergeleken tussen een immunogeniciteitssubgroep van fase 2/3-deelnemers van 6 tot en met 23 maanden en 2 tot en met 4 jaar uit onderzoek 3 op 1 maand na de primaire kuur van 3 doses en een willekeurig geselecteerde

subgroep van fase 2/3-deelnemers van 16 tot en met 25 jaar uit onderzoek 2 op 1 maand na de primaire kuur van 2 doses.

De primaire analyses voor immuunoverbrugging vergeleken de geometrisch gemiddelde titers (met gebruikmaking van een geometrisch gemiddelde ratio [GMR]) en de percentages voor serologische respons (gedefinieerd als het bereiken van een ≥ 4-voudige stijging van NT50 tegen SARS-CoV-2 ten opzichte van vóór dosis 1) bij de evalueerbare immunogeniciteitspopulatie van deelnemers zonder bewijs van eerdere SARS-CoV-2-infectie tot 1 maand na dosis 3 bij deelnemers van 6 tot en met 23 maanden en 2 tot en met 4 jaar en tot 1 maand na dosis 2 bij deelnemers van 16 tot en met 25 jaar. Voor beide leeftijdsgroepen werd voldaan aan de vooraf gespecificeerde criteria voor immuunoverbrugging voor zowel de GMR als het verschil in serologische respons (tabel 13).

Tabel 13. GMT's (NT50) voor SARS-CoV-2 en verschil in percentages van deelnemers met serologische respons 1 maand na de vaccinatiekuur – immuunoverbruggingssubgroep – deelnemers van 6 maanden tot en met 4 jaar (onderzoek 3) 1 maand na dosis 3 en deelnemers van 16 tot en met 25 jaar (onderzoek 2) 1 maand na dosis 2 – zonder bewijs van SARS-CoV-2-infectie – evalueerbare immunogeniciteitspopulatie

GMT's (NT50) voor SARS-CoV-2 1 maand na de vaccinatiekuur							
Neutralisatietest voor SARS-CoV-2 – NT50 (titer)[e]							
Leeftijd	**N[a]**	**GMT[b] (95%-BI[b]) (1 maand na dosis 3)**	**Leeftijd**	**N[a]**	**GMT[b] (95%-BI[b]) (1 maand na dosis 2)**	**Leeftijd**	**GMR[c,d] (95%-BI)**
2 tot en met 4 jaar	143	1.535,2 (1.388,2; 1.697,8)	16 tot en met 25 jaar	170	1.180,0 (1.066,6; 1.305,4)	2 tot en met 4 jaar/16 tot en met 25 jaar	1,30 (1,13; 1,50)
6 tot en met 23 maanden	82	1.406,5 (1.211,3; 1.633,1)	16 tot en met 25 jaar	170	1.180,0 (1.066,6; 1.305,4)	6 tot en met 23 maanden/ 16 tot en met 25 jaar	1,19 (1,00; 1,42)
Verschil in percentages van deelnemers met serologische respons 1 maand na de vaccinatiekuur							
Neutralisatietest voor SARS-CoV-2 – NT50 (titer)[e]							
Leeftijd	**N[a]**	**n[f] (%) (95%-BI[g]) (1 maand na dosis 3)**	**Leeftijd**	**N[a]**	**n[f] (%) (95%-BI[g]) (1 maand na dosis 2)**	**Leeftijd**	**Verschil in percentages voor serologische respons %[h] (95%-BI[i])[j]**
2 tot en met 4 jaar	141	141 (100,0) (97,4; 100,0)	16 tot en met 25 jaar	170	168 (98,8) (95,8; 99,9)	2 tot en met 4 jaar/16 tot en met 25 jaar	1,2 (1,5; 4,2)
6 tot en met 23 maanden	80	80 (100,0) (95,5; 100,0)	16 tot en met 25 jaar	170	168 (98,8) (95,8; 99,9)	6 tot en met 23 maanden/ 16 tot en met 25 jaar	1,2 (3,4; 4,2)

Afkortingen: BI = betrouwbaarheidsinterval; GMR = geometrisch gemiddelde ratio; GMT = geometrisch gemiddelde titer; LLOQ = *lower limit of quantitation* (onderste grens van kwantificatie);
NAAT = nucleïnezuuramplificatietest; N-bindend = nucleoproteïnebindend voor SARS-CoV-2; NT50 = 50% neutraliserende titer; SARS-CoV-2 = *severe acute respiratory syndrome*-coronavirus 2.
Opmerking: Deelnemers die geen serologisch of virologisch bewijs (tot 1 maand na de bloedafname na dosis 2 [onderzoek 2] of 1 maand na dosis 3 [onderzoek 3]) van eerdere SARS-CoV-2-infectie hadden (d.w.z.

[serum-]negatief voor N-bindende antistof na dosis 1, dosis 3 [onderzoek 3] en 1 maand na dosis 2 [onderzoek 2] of 1 maand na dosis 3 [onderzoek 3], SARS-CoV-2 niet gedetecteerd met behulp van NAAT [neusswab] bij de onderzoeksbezoeken van dosis 1, dosis 2 en dosis 3 [onderzoek 3], en een negatieve NAAT [neusswab] bij ieder ongepland bezoek tot 1 maand na de bloedafname na dosis 2 [onderzoek 2] of dosis 3 [onderzoek 3]) en geen medische voorgeschiedenis van COVID-19 hadden, werden in de analyse opgenomen.
Opmerking: Serologische respons wordt gedefinieerd als het bereiken van een ≥ 4-voudige stijging ten opzichte van de uitgangssituatie (vóór dosis 1). Als de meting in de uitgangssituatie lager is dan de LLOQ, wordt een testresultaat van ≥ 4 × LLOQ na vaccinatie beschouwd als een serologische respons.

a. N = aantal deelnemers met geldige en vastgestelde testresultaten voor de specifieke test op het specifieke tijdpunt van de toegediende dosis/bloedafname voor GMT's, en aantal deelnemers met geldige en vastgestelde testresultaten voor de specifieke test bij zowel de uitgangssituatie als op het specifieke tijdpunt van de toegediende dosis/bloedafname voor percentages voor serologische respons.
b. GMT's en 2-zijdige 95%-BI's zijn berekend door middel van de machtsverheffing van de gemiddelde logaritme van de titers en de overeenkomstige BI's (gebaseerd op de t-distributie van Student). Testresultaten lager dan de LLOQ werden vastgelegd op 0,5 × LLOQ.
c. GMR's en 2-zijdige 95%-BI's zijn berekend door de machtsverheffing van het gemiddelde verschil in de logaritmen van de titers (jongere leeftijdsgroep minus 16 tot en met 25 jaar) en het overeenstemmende BI (gebaseerd op de t-distributie van Student).
d. Voor elke jongere leeftijdsgroep (2 tot en met 4 jaar, 6 tot en met 23 maanden) wordt immuunoverbrugging, gebaseerd op de GMT, verklaard als de ondergrens van het 2-zijdige 95%-BI voor de GMR groter is dan 0,67 en de puntschatting van de GMR ≥ 0,8 is.
e. NT50 voor SARS-CoV-2 werd bepaald met behulp van de *mNeonGreen Virus Microneutralization Assay* voor SARS-CoV-2. De test maakt gebruik van een fluorescent reportervirus afkomstig van de USA_WA1/2020-stam en virusneutralisatie wordt afgelezen op monolagen van Vero-cellen. Het monster met NT50 wordt gedefinieerd als de omgekeerde serumverdunning waarbij 50% van het virus wordt geneutraliseerd.
f. n = aantal deelnemers met serologische respons voor de specifieke test op het specifieke tijdpunt van de toegediende dosis/bloedafname.
g. Exact 2-zijdig BI, gebaseerd op de Clopper-Pearson-methode.
h. Verschil in aantallen, uitgedrukt in procenten (jongere leeftijdsgroep minus 16 tot en met 25 jaar).
i. 2-zijdig BI, gebaseerd op de Miettinen-Nurminen-methode voor het verschil in aantallen, uitgedrukt in procenten.
j. Voor elke jongere leeftijdsgroep (2 tot en met 4 jaar, 6 tot en met 23 maanden) wordt immuunoverbrugging, gebaseerd op percentage serologische respons, verklaard als de ondergrens van het 2-zijdige 95%-BI voor het verschil in aantallen groter is dan -10,0%, op voorwaarde dat voldaan is aan de criteria voor immuunoverbrugging, gebaseerd op de GMR.

Pediatrische patiënten

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Niet van toepassing.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

Algemene toxiciteit

Ratten die Comirnaty intramusculair toegediend kregen (ze kregen eenmaal per week 3 volledige humane doses, wat leidde tot relatief hogere waarden bij ratten vanwege de verschillen in lichaamsgewicht), vertoonden licht injectieplaatsoedeem en -erytheem en toenames van witte bloedcellen (waaronder basofielen en eosinofielen), wat overeenstemde met een ontstekingsreactie,

alsook vacuolisatie van portale hepatocyten zonder bewijs van leverletsel. Alle effecten waren omkeerbaar.

Genotoxiciteit/carcinogeniciteit

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

Reproductietoxiciteit

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

((4-hydroxybutyl)azaandiyl)bis(hexaan-6,1-diyl)bis(2-hexyldecanoaat) (ALC-0315)
2-[(polyethyleenglycol)-2000]-N,N-ditetradecylacetamide (ALC-0159)
1,2-distearoyl-sn-glycero-3-fosfocholine (DSPC)
Cholesterol
Trometamol
Trometamolhydrochloride
Sucrose
Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacons

Het vaccin wordt bevroren bij -90 °C tot -60 °C ontvangen.
Bevroren vaccin kan na ontvangst bij -90 °C tot -60 °C of bij 2 °C tot 8 °C worden bewaard.

18 maanden indien bewaard bij -90 °C tot -60 °C.

Binnen de houdbaarheid van 18 maanden kunnen de ontdooide (eerder bevroren) injectieflacons gedurende maximaal 10 weken worden bewaard tussen 2 °C en 8 °C.

Ontdooiingsprocedure
Wanneer het vaccin bevroren bij -90 °C tot -60 °C wordt bewaard, kunnen verpakkingen met 10 injectieflacons gedurende 2 uur worden ontdooid bij 2 °C tot 8 °C of kunnen afzonderlijke injectieflacons gedurende 30 minuten worden ontdooid bij kamertemperatuur (maximaal 30 °C).

Ontdooide (eerder bevroren) injectieflacons
Bewaring en transport gedurende 10 weken bij 2 °C tot 8 °C binnen de houdbaarheid van 18 maanden.

- Wanneer het vaccin naar een bewaring bij 2 °C tot 8 °C wordt verplaatst, moet op de omdoos de bijgewerkte houdbaarheidsdatum worden genoteerd en moet het vaccin vóór de bijgewerkte houdbaarheidsdatum worden gebruikt of dan worden weggegooid. De oorspronkelijke houdbaarheidsdatum moet worden doorgestreept.
- Als het vaccin bij 2 °C tot 8 °C wordt ontvangen, moet het bij 2 °C tot 8 °C worden bewaard. De houdbaarheidsdatum op de omdoos moet zijn bijgewerkt, zodat deze de gekoelde houdbaarheidsdatum weergeeft, en de oorspronkelijke houdbaarheidsdatum moet zijn doorgestreept.

Vóór gebruik kunnen de ongeopende injectieflacons maximaal 12 uur bij temperaturen tussen 8 °C en 30 °C worden bewaard.
Ontdooide injectieflacons kunnen bij kamerlichtcondities worden gehanteerd.

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

Afhandeling van temperatuurafwijkingen tijdens gekoelde bewaring

- Stabiliteitsgegevens duiden erop dat de ongeopende injectieflacon geschikt blijft voor gebruik gedurende maximaal 10 weken indien bewaard bij temperaturen van -2 °C tot +2 °C, en binnen de bewaarperiode van 10 weken tussen 2 °C en 8 °C.
- Stabiliteitsgegevens duiden erop dat de injectieflacon maximaal 24 uur kan worden bewaard bij temperaturen van 8 °C tot 30 °C, inclusief de maximaal 12 uur na de eerste keer te zijn aangeprikt.

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

Verdund geneesmiddel

Na verdunning met natriumchlorideoplossing (9 mg/ml; 0,9%) voor injectie zijn chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik aangetoond gedurende 12 uur bij 2 °C tot 30 °C, inclusief een transporttijd van maximaal 6 uur. Vanuit microbiologisch standpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt, tenzij de methode voor verdunning het risico op microbiële verontreiniging uitsluit. Als het niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn bij gebruik de bewaartijden en -condities de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de vriezer bij -90 °C tot -60 °C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.
Tijdens bewaring moet blootstelling aan kamerlicht tot een minimum worden beperkt en moet blootstelling aan direct zonlicht en ultraviolet licht worden vermeden.

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Kastanjebruine dop (injectieflacon met 10 doses)

0,4 ml concentraat voor dispersie in een heldere injectieflacon voor meervoudige dosering (type I-glas) van 2 ml met een stop (synthetisch broombutylrubber) en een **kastanjebruine plastic flip-offdop** met aluminium verzegeling. Elke injectieflacon bevat **10 doses**; zie rubriek 6.6.

Verpakkingsgrootte: 10 injectieflacons

Gele dop (injectieflacon met 3 doses)

0,48 ml concentraat voor dispersie in een heldere injectieflacon voor meervoudige dosering (type I-glas) van 2 ml met een stop (synthetisch broombutylrubber) en een **gele plastic flip-offdop** met aluminium verzegeling. Elke injectieflacon bevat **3 doses**; zie rubriek 6.6.

Verpakkingsgrootte: 10 injectieflacons

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Kastanjebruine dop (injectieflacon met 10 doses)

*Instructies voor hanteren vóór gebruik voor een injectieflacon met een **kastanjebruine dop***
Comirnaty Omicron XBB.1.5 moet door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg worden bereid met een aseptische techniek om de steriliteit van de bereide dispersie te verzekeren.

- **Controleer** of de injectieflacon een **kastanjebruine plastic dop** heeft en of de **productnaam Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 microgram/dosis concentraat voor dispersie voor injectie** is (zuigelingen en kinderen van 6 maanden tot en met 4 jaar).
- Als de injectieflacon een andere productnaam vermeldt op het etiket of een andere kleur dop heeft, raadpleeg dan de Samenvatting van de productkenmerken voor die formulering.
- Als de injectieflacon bevroren wordt bewaard, moet de inhoud vóór gebruik worden ontdooid. Breng bevroren injectieflacons over naar een omgeving van 2 °C tot 8 °C om te ontdooien; het kan 2 uur duren om een verpakking met 10 injectieflacons te ontdooien. Zorg ervoor dat de injectieflacons vóór gebruik volledig zijn ontdooid.
- Wanneer de injectieflacons naar bewaring bij 2 °C tot 8 °C worden verplaatst, moet de houdbaarheidsdatum op de doos worden bijgewerkt.
- Ongeopende injectieflacons kunnen **maximaal 10 weken bij 2 °C tot 8 °C worden bewaard**; de gedrukte uiterste houdbaarheidsdatum (EXP) mag niet worden overschreden.
- Als alternatief kunnen afzonderlijke, bevroren injectieflacons gedurende 30 minuten bij temperaturen tot 30 °C worden ontdooid.
- Vóór gebruik kan de ongeopende injectieflacon maximaal 12 uur bij een temperatuur tot 30 °C worden bewaard. Ontdooide injectieflacons kunnen bij kamerlichtcondities worden gehanteerd.

*Verdunnen voor een injectieflacon met een **kastanjebruine dop***

- Laat de ontdooide injectieflacon op kamertemperatuur komen en keer de injectieflacon voorafgaand aan verdunning voorzichtig 10 maal om. Niet schudden.
- Vóór verdunning kan de ontdooide dispersie witte tot gebroken witte, ondoorzichtige, amorfe deeltjes bevatten.
- Verdun het ontdooide vaccin in zijn oorspronkelijke injectieflacon met **2,2 ml natriumchlorideoplossing (9 mg/ml; 0,9%) voor injectie** met behulp van een naald van 21 gauge of dunner en aseptische technieken.
- Maak, alvorens de naald te verwijderen uit de stop van de injectieflacon, de druk in de injectieflacon gelijk door 2,2 ml lucht op te trekken in de lege spuit voor verdunningsmiddel.
- Keer de verdunde dispersie voorzichtig 10 maal om. Niet schudden.
- Het verdunde vaccin moet een witte tot gebroken witte dispersie zijn waarin geen deeltjes zichtbaar zijn. Gebruik het verdunde vaccin niet als er vreemde deeltjes aanwezig zijn of als er sprake is van verkleuring.
- Noteer na verdunning op de injectieflacons de **betreffende datum en het betreffende tijdstip voor weggooien**.
- Bewaar ze **na verdunning** bij 2 °C tot 30 °C en gebruik ze binnen **12 uur**.
- Vries de verdunde dispersie niet in en schud er niet mee. Laat de verdunde dispersie, indien gekoeld, vóór gebruik op kamertemperatuur komen.

*Bereiden van doses van **0,2 ml** met een injectieflacon met een **kastanjebruine dop***

- Na verdunning bevat de injectieflacon 2,6 ml, waaruit **10 doses** van **0,2 ml** kunnen worden opgetrokken.
- Reinig op aseptische wijze de stop van de injectieflacon met een antiseptisch doekje voor eenmalig gebruik.
- Trek **0,2 ml** Comirnaty Omicron XBB.1.5 op voor zuigelingen en kinderen van 6 maanden tot en met 4 jaar.
  Gebruik **spuiten en/of naalden met een kleine dode ruimte** om 10 doses uit een enkele injectieflacon te kunnen optrekken. De dode ruimte van de combinatie van spuit en naald mag maximaal 35 microliter zijn. Als standaardspuiten en -naalden worden gebruikt, is er mogelijk niet voldoende volume om tien doses uit een enkele injectieflacon op te trekken.
- Elke dosis moet **0,2 ml** vaccin bevatten.
- Gooi de injectieflacon en het overblijvende volume weg als de hoeveelheid vaccin die in de injectieflacon overblijft, geen volledige dosis van **0,2 ml** kan opleveren.
- Gooi ongebruikt vaccin binnen 12 uur na verdunning weg.

Gele dop (injectieflacon met 3 doses)

*Instructies voor hanteren vóór gebruik voor een injectieflacon met een **gele dop***

Comirnaty Omicron XBB.1.5 moet door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg worden bereid met een aseptische techniek om de steriliteit van de bereide dispersie te verzekeren.

- **Controleer** of de injectieflacon een **gele plastic dop** heeft en of de **productnaam Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 microgram/dosis concentraat voor dispersie voor injectie** is (zuigelingen en kinderen van 6 maanden tot en met 4 jaar).
- Als de injectieflacon een andere productnaam vermeldt op het etiket of een andere kleur dop heeft, raadpleeg dan de Samenvatting van de productkenmerken voor die formulering.
- Als de injectieflacon bevroren wordt bewaard, moet de inhoud vóór gebruik worden ontdooid. Breng bevroren injectieflacons over naar een omgeving van 2 °C tot 8 °C om te ontdooien; het kan 2 uur duren om een verpakking met 10 injectieflacons te ontdooien. Zorg ervoor dat de injectieflacons vóór gebruik volledig zijn ontdooid.
- Wanneer de injectieflacons naar bewaring bij 2 °C tot 8 °C worden verplaatst, moet de houdbaarheidsdatum op de doos worden bijgewerkt.
- Ongeopende injectieflacons kunnen **maximaal 10 weken bij 2 °C tot 8 °C worden bewaard**; de gedrukte uiterste houdbaarheidsdatum (EXP) mag niet worden overschreden.
- Als alternatief kunnen afzonderlijke, bevroren injectieflacons gedurende 30 minuten bij temperaturen tot 30 °C worden ontdooid.
- Vóór gebruik kan de ongeopende injectieflacon maximaal 12 uur bij een temperatuur tot 30 °C worden bewaard. Ontdooide injectieflacons kunnen bij kamerlichtcondities worden gehanteerd.

*Verdunnen voor een injectieflacon met een **gele dop***

- Laat de ontdooide injectieflacon op kamertemperatuur komen en keer de injectieflacon voorafgaand aan verdunning voorzichtig 10 maal om. Niet schudden.
- Vóór verdunning kan de ontdooide dispersie witte tot gebroken witte, ondoorzichtige, amorfe deeltjes bevatten.
- Verdun het ontdooide vaccin in zijn oorspronkelijke injectieflacon met **1,1 ml natriumchlorideoplossing (9 mg/ml; 0,9%) voor injectie** met behulp van een naald van 21 gauge of dunner en aseptische technieken.
- Maak, alvorens de naald te verwijderen uit de stop van de injectieflacon, de druk in de injectieflacon gelijk door 1,1 ml lucht op te trekken in de lege spuit voor verdunningsmiddel.
- Keer de verdunde dispersie voorzichtig 10 maal om. Niet schudden.
- Het verdunde vaccin moet een witte tot gebroken witte dispersie zijn waarin geen deeltjes zichtbaar zijn. Gebruik het verdunde vaccin niet als er vreemde deeltjes aanwezig zijn of als er sprake is van verkleuring.

- Noteer na verdunning op de injectieflacons de **betreffende datum en het betreffende tijdstip voor weggooien**.
- Bewaar ze **na verdunning** bij 2 °C tot 30 °C en gebruik ze binnen **12 uur**.
- Vries de verdunde dispersie niet in en schud er niet mee. Laat de verdunde dispersie, indien gekoeld, vóór gebruik op kamertemperatuur komen.

*Bereiden van doses van **0,3 ml** met een injectieflacon met een **gele dop***

- Na verdunning bevat de injectieflacon 1,58 ml, waaruit **3 doses** van **0,3 ml** kunnen worden opgetrokken.
- Reinig op aseptische wijze de stop van de injectieflacon met een antiseptisch doekje voor eenmalig gebruik.
- Trek **0,3 ml** Comirnaty Omicron XBB.1.5 op voor zuigelingen en kinderen van 6 maanden tot en met 4 jaar. **Standaardspuiten en -naalden** kunnen worden gebruikt om 3 doses uit een enkele injectieflacon op te trekken.
- Elke dosis moet **0,3 ml** vaccin bevatten.
- Gooi de injectieflacon en het overblijvende volume weg als de hoeveelheid vaccin die in de injectieflacon overblijft, geen volledige dosis van **0,3 ml** kan opleveren.
- Gooi ongebruikt vaccin binnen 12 uur na verdunning weg.

Verwijderen

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

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

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

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

Kastanjebruine dop (injectieflacon met 10 doses)

EU/1/20/1528/024

Gele dop (injectieflacon met 3 doses)

EU/1/20/1528/026

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21 december 2020
Datum van laatste verlenging: 10 oktober 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

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

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

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Comirnaty JN.1 30 microgram/dosis dispersie voor injectie
Comirnaty JN.1 30 microgram/dosis dispersie voor injectie in een voorgevulde spuit
COVID-19-mRNA-vaccin

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Dit is een injectieflacon voor eenmalige of meervoudige dosering, of een voorgevulde spuit voor eenmalig gebruik. De injectieflacon voor eenmalige dosering en die voor meervoudige dosering hebben een grijze dop. Niet verdunnen vóór gebruik.

Tabel 1. Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling van Comirnaty JN.1 30 microgram/dosis

Productpresentatie	**Container**	**Dosis per container (zie rubriek 4.2 en 6.6)**	**Inhoud per dosis**
Comirnaty JN.1 30 microgram/dosis dispersie voor injectie	Injectieflacon voor eenmalige dosering	1 dosis van 0,3 ml	Eén dosis (0,3 ml) bevat 30 microgram bretovameran, een COVID-19-mRNA-vaccin (nucleoside-gemodificeerd, ingebed in lipidenanodeeltjes).
	Injectieflacon voor meervoudige dosering (2,25 ml)	6 doses van 0,3 ml	
Comirnaty JN.1 30 microgram/dosis dispersie voor injectie in een voorgevulde spuit	Voorgevulde spuit	1 dosis van 0,3 ml	

Bretovameran is een enkelstrengs, 5'-*capped* boodschapper-RNA (mRNA), geproduceerd met behulp van een celvrije in-vitrotranscriptie van de overeenkomende DNA-sjablonen, die voor het virale spike-eiwit (S-eiwit) van SARS-CoV-2 coderen (Omicron JN.1).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

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

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Comirnaty JN.1 30 microgram/dosis dispersie voor injectie is geïndiceerd voor actieve immunisatie bij personen van 12 jaar en ouder ter preventie van COVID-19 die wordt veroorzaakt door SARS-CoV-2.

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Personen van 12 jaar en ouder
Comirnaty JN.1 30 microgram/dosis wordt intramusculair toegediend als een enkele dosis van 0,3 ml voor personen van 12 jaar en ouder, ongeacht de voorafgaande COVID-19-vaccinatiestatus (zie rubriek 4.4 en 5.1).

Voor personen die eerder zijn gevaccineerd met een COVID-19-vaccin moet Comirnaty JN.1 ten minste 3 maanden na de meest recente dosis van een COVID-19-vaccin worden toegediend.

Ernstig immuungecompromitteerde personen van 12 jaar en ouder
Bij personen die ernstig immuungecompromitteerd zijn, kunnen aanvullende doses worden toegediend in overeenstemming met de nationale aanbevelingen (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten
Er zijn pediatrische formuleringen beschikbaar voor zuigelingen van 6 maanden en ouder en kinderen jonger dan 12 jaar. Raadpleeg voor details de Samenvatting van de productkenmerken voor andere formuleringen.

De veiligheid en werkzaamheid van het vaccin bij zuigelingen jonger dan 6 maanden zijn nog niet vastgesteld.

Oudere patiënten
Bij oudere personen ≥ 65 jaar is een aanpassing van de dosis niet noodzakelijk.

Wijze van toediening

Comirnaty JN.1 30 microgram/dosis dispersie voor injectie moet intramusculair worden toegediend (zie rubriek 6.6). Niet verdunnen vóór gebruik.

De plaats is bij voorkeur de deltaspier van de bovenarm.

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

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

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

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

Injectieflacons voor eenmalige dosering
De injectieflacons van Comirnaty JN.1 voor eenmalige dosering bevatten 1 vaccindosis van 0,3 ml.
- Een enkele dosis van 0,3 ml Comirnaty JN.1 moet worden opgetrokken.
- De injectieflacon en het overblijvende volume moeten worden weggegooid.
- Overblijvend vaccin van meerdere injectieflacons mag niet worden samengevoegd.

Injectieflacons voor meervoudige dosering
De injectieflacons van Comirnaty JN.1 voor meervoudige dosering bevatten 6 vaccindoses van 0,3 ml. Om 6 doses uit een enkele injectieflacon te kunnen optrekken, moeten spuiten en/of naalden met een kleine dode ruimte worden gebruikt. De dode ruimte van de combinatie van spuit en naald mag maximaal 35 microliter zijn. Als standaardspuiten en -naalden worden gebruikt, is er mogelijk niet voldoende volume om een zesde dosis uit een enkele injectieflacon op te trekken. Ongeacht het type spuit en naald:

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

Voorgevulde spuiten

- Elke voorgevulde spuit voor eenmalig gebruik van Comirnaty JN.1 bevat 1 dosis van 0,3 ml vaccin.
- Bevestig een naald die geschikt is voor intramusculaire injectie en dien het volledige volume toe.

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

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

Algemene aanbevelingen

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

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

Myocarditis en pericarditis
Er is een verhoogd risico op myocarditis en pericarditis na vaccinatie met Comirnaty. Deze aandoeningen kunnen binnen enkele dagen na vaccinatie optreden en deden zich voornamelijk voor binnen 14 dagen. Ze werden vaker waargenomen na de tweede vaccinatie, en vaker bij jongens en jonge mannen (zie rubriek 4.8). De beschikbare gegevens wijzen erop dat de meeste gevallen herstellen. In sommige gevallen was ondersteuning op de intensive care nodig en er zijn fatale gevallen waargenomen.

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg moeten alert zijn op de tekenen en symptomen van myocarditis en pericarditis. Gevaccineerde personen (waaronder ouders of zorgverleners) moeten worden geïnstrueerd om onmiddellijk medische hulp in te roepen indien zij symptomen ontwikkelen die wijzen op myocarditis of pericarditis zoals (acute en aanhoudende) pijn op de borst, kortademigheid of hartkloppingen na vaccinatie.

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg moeten de richtlijnen en/of specialisten raadplegen om deze aandoening te diagnosticeren en te behandelen.

Angstgerelateerde reacties
Angstgerelateerde reacties, waaronder vasovagale reacties (syncope), hyperventilatie of stressgerelateerde reacties (bijvoorbeeld duizeligheid, hartkloppingen, versnelde hartslag, veranderingen in bloeddruk, paresthesie, hypo-esthesie en zweten), kunnen zich in verband met het vaccinatieproces zelf voordoen. Stressgerelateerde reacties zijn tijdelijk van aard en verdwijnen vanzelf. Personen moeten worden geadviseerd dat ze de vaccinatieverlener van de symptomen op de hoogte moeten stellen voor evaluatie. Het is belangrijk dat voorzorgen worden genomen om letsel als gevolg van flauwvallen te voorkomen.

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

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

Immuungecompromitteerde personen
De werkzaamheid en veiligheid van het vaccin zijn niet beoordeeld bij immuungecompromitteerde personen, waaronder personen die met immunosuppressiva worden behandeld. De werkzaamheid van Comirnaty JN.1 kan minder zijn bij immuungecompromitteerde personen.

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

Beperkingen van de effectiviteit van het vaccin
Zoals met alle vaccins is het mogelijk dat een vaccinatie met Comirnaty JN.1 niet bij alle gevaccineerden bescherming biedt. Personen zijn mogelijk pas 7 dagen na hun vaccinatie volledig beschermd.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Comirnaty kan gelijktijdig met een seizoensgriepvaccin worden toegediend.

Verschillende injecteerbare vaccins moeten op verschillende injectieplaatsen worden gegeven.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn nog geen gegevens beschikbaar over het gebruik van JN.1 tijdens de zwangerschap.

Uit een grote hoeveelheid observationele gegevens over zwangere vrouwen die tijdens het tweede en derde trimester gevaccineerd zijn met het aanvankelijk goedgekeurde Comirnaty-vaccin blijkt echter geen toegenomen aantal negatieve zwangerschapsuitkomsten. Hoewel op dit moment gegevens over zwangerschapsuitkomsten na vaccinatie in het eerste trimester beperkt zijn, is er geen verhoogd risico op een miskraam waargenomen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten voor de zwangerschap, de ontwikkeling van het embryo/de foetus, de bevalling of postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3). Op basis van gegevens die beschikbaar zijn over andere vaccinvarianten kan Comirnaty JN.1 tijdens de zwangerschap worden gebruikt.

Borstvoeding

Er zijn nog geen gegevens beschikbaar over het gebruik van Comirnaty JN.1 tijdens borstvoeding.

Er worden echter geen effecten op met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen verwacht aangezien de systemische blootstelling van de borstvoeding gevende vrouw aan het vaccin verwaarloosbaar is. Observationele gegevens over vrouwen die borstvoeding gaven na vaccinatie met het aanvankelijk goedgekeurde Comirnaty-vaccin wezen niet op een risico op negatieve effecten bij met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen. Comirnaty JN.1 kan tijdens borstvoeding worden gebruikt.

Vruchtbaarheid

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

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

Comirnaty JN.1 heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Bepaalde bijwerkingen die in rubriek 4.8 worden vermeld, kunnen echter tijdelijk een invloed hebben op de rijvaardigheid of op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De veiligheid van Comirnaty JN.1 is afgeleid van veiligheidsgegevens van de vorige Comirnaty-vaccins.

Comirnaty 30 mcg
Deelnemers van 16 jaar en ouder – na 2 doses
In onderzoek 2 kregen in totaal 22.026 deelnemers van 16 jaar of ouder ten minste 1 dosis van het aanvankelijk goedgekeurde Comirnaty-vaccin en kregen in totaal 22.021 deelnemers van 16 jaar of ouder een placebo (waaronder respectievelijk 138 en 145 adolescenten van 16 en 17 jaar oud in de vaccingroep en de placebogroep). In totaal kregen 20.519 deelnemers van 16 jaar of ouder 2 doses Comirnaty.

Op het moment van de analyse van onderzoek 2, met de afsluitende datum van 13 maart 2021 voor de gegevens van de placebogecontroleerde, geblindeerde follow-upperiode tot en met de datum van opheffen van de blindering voor de deelnemers, werden in totaal 25.651 (58,2%) deelnemers (13.031 Comirnaty en 12.620 placebo) van 16 jaar en ouder gedurende ≥ 4 maanden na de tweede dosis gevolgd. Deze analyse omvatte in totaal 15.111 (7.704 Comirnaty en 7.407 placebo) deelnemers van 16 tot en met 55 jaar oud en in totaal 10.540 (5.327 Comirnaty en 5.213 placebo) deelnemers van 56 jaar en ouder.

De meest frequent voorkomende bijwerkingen bij deelnemers van 16 jaar en ouder die 2 doses hadden gekregen, waren injectieplaatspijn (> 80%), vermoeidheid (> 60%), hoofdpijn (> 50%), myalgie (> 40%), koude rillingen (> 30%), artralgie (> 20%), pyrexie en zwelling van injectieplaats (> 10%); ze waren doorgaans licht of matig intens en verdwenen binnen een paar dagen na vaccinatie. Een iets lagere frequentie van reactogeniciteitsvoorvallen ging gepaard met een hogere leeftijd.

Het veiligheidsprofiel bij 545 deelnemers van 16 jaar en ouder die Comirnaty kregen en seropositief waren voor SARS-CoV-2 in de uitgangssituatie was vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel dat is waargenomen bij de algemene populatie.

Adolescenten van 12 tot 15 jaar – na 2 doses
In een analyse van langetermijn-veiligheidsfollow-up in onderzoek 2 waren 2.260 adolescenten (1.131 Comirnaty en 1.129 placebo) 12 tot 15 jaar oud. Van hen werden 1.559 adolescenten (786 Comirnaty en 773 placebo) gevolgd gedurende ≥ 4 maanden na de tweede dosis Comirnaty.

Het algemene veiligheidsprofiel van Comirnaty bij adolescenten van 12 tot 15 jaar was vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel dat is waargenomen bij deelnemers van 16 jaar en ouder. De meest frequent voorkomende bijwerkingen bij adolescenten van 12 tot 15 jaar die 2 doses hadden gekregen, waren injectieplaatspijn (> 90%), vermoeidheid en hoofdpijn (> 70%), myalgie en koude rillingen (> 40%), artralgie en pyrexie (> 20%).

Deelnemers van 12 jaar en ouder – na een boosterdosis
Een subgroep van deelnemers van fase 2/3-onderzoek 2 met daarin 306 volwassenen van 18 tot 55 jaar oud, die de oorspronkelijke kuur van 2 doses Comirnaty hadden voltooid, kregen ongeveer 6 maanden (bereik van 4,8 tot 8,0 maanden) na toediening van dosis 2 een boosterdosis van Comirnaty. Voor deelnemers die een boosterdosis kregen, bedroeg de mediane follow-upperiode in het algemeen 8,3 maanden (bereik: 1,1 tot 8,5 maanden) en voor 301 deelnemers bedroeg de follow-upperiode ≥ 6 maanden na de boosterdosis tot de afsluitende datum (22 november 2021).

Het algemene veiligheidsprofiel voor de boosterdosis was vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel waargenomen na 2 doses. De meest frequent voorkomende bijwerkingen bij deelnemers van 18 tot 55 jaar oud waren injectieplaatspijn (> 80%), vermoeidheid (> 60%), hoofdpijn (> 40%), myalgie (> 30%), koude rillingen en artralgie (> 20%).

In onderzoek 4, een placebogecontroleerd boosteronderzoek, kregen deelnemers van 16 jaar en ouder die uit onderzoek 2 werden gerekruteerd ten minste 6 maanden na de tweede dosis Comirnaty een boosterdosis van Comirnaty (5.081 deelnemers) of placebo (5.044 deelnemers). Voor deelnemers die een boosterdosis kregen, bedroeg de mediane follow-upperiode in het algemeen 2,8 maanden (bereik: 0,3 tot 7,5 maanden) na de boosterdosis in de geblindeerde, placebogecontroleerde follow-upperiode tot de afsluitende datum (8 februari 2022). Van deze deelnemers werden 1.281 deelnemers (895 Comirnaty en 386 placebo) gevolgd gedurende ≥ 4 maanden na de boosterdosis van Comirnaty. Er werden geen nieuwe bijwerkingen van Comirnaty vastgesteld.

Een subgroep van deelnemers van fase 2/3-onderzoek 2 met daarin 825 adolescenten van 12 tot 15 jaar oud, die de oorspronkelijke kuur van 2 doses Comirnaty hadden voltooid, kregen ongeveer 11,2 maanden (bereik van 6,3 tot 20,1 maanden) na toediening van dosis 2 een boosterdosis van Comirnaty. Voor deelnemers die een boosterdosis kregen, bedroeg de mediane follow-upperiode in het algemeen 9,5 maanden (bereik: 1,5 tot 10,7 maanden) op basis van de gegevens tot en met de afsluitende datum (3 november 2022). Er werden geen nieuwe bijwerkingen van Comirnaty vastgesteld.

Deelnemers van 12 jaar en ouder – na daaropvolgende boosterdoses
De veiligheid van een boosterdosis van Comirnaty bij deelnemers van 12 jaar en ouder is afgeleid van veiligheidsgegevens van onderzoeken met een boosterdosis van Comirnaty bij deelnemers van 18 jaar en ouder.

Een subgroep van 325 volwassenen van 18 tot ≤ 55 jaar die 3 doses van Comirnaty hadden voltooid, kreeg 90 tot 180 dagen na toediening van dosis 3 een boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty. Deelnemers die een boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty kregen, werden gedurende een mediane periode van 1,4 maanden gevolgd tot en met de afsluitende datum van 11 maart 2022 voor de gegevens. De meest frequent voorkomende bijwerkingen bij deze deelnemers waren injectieplaatspijn (> 70%), vermoeidheid (> 60%), hoofdpijn (> 40%), myalgie en koude rillingen (> 20%), en artralgie (> 10%).

In een subgroep van onderzoek 4 (fase 3) kregen 305 volwassenen > 55 jaar die 3 doses van Comirnaty hadden voltooid, 5 tot 12 maanden na toediening van dosis 3 een boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty. Deelnemers die een boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty kregen,

werden gedurende een mediane periode van ten minste 1,7 maanden gevolgd tot en met de afsluitende datum van 16 mei 2022 voor de gegevens. Het algemene veiligheidsprofiel voor de boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty was vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel waargenomen na de boosterdosis (derde dosis) van Comirnaty. De meest frequent voorkomende bijwerkingen bij deelnemers > 55 jaar waren injectieplaatspijn (> 60%), vermoeidheid (> 40%), hoofdpijn (> 20%), myalgie en koude rillingen (> 10%).

Boosterdosis na primaire vaccinatie met een ander goedgekeurd COVID-19-vaccin
In 5 onafhankelijke onderzoeken naar het gebruik van een boosterdosis van Comirnaty bij personen die de primaire vaccinatie hadden voltooid met een ander goedgekeurd COVID-19-vaccin (heterologe boosterdosis), werden geen nieuwe veiligheidsproblemen vastgesteld (zie rubriek 5.1).

Voor Omicron aangepast Comirnaty
Deelnemers van 12 jaar en ouder – na een boosterdosis van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (vierde dosis)
In een subgroep van onderzoek 5 (fase 2/3) kregen 107 deelnemers van 12 tot en met 17 jaar, 313 deelnemers van 18 tot en met 55 jaar en 306 deelnemers van 56 jaar en ouder die 3 doses van Comirnaty hadden voltooid, een boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 microgram) 5,4 tot 16,9 maanden na toediening van dosis 3. Deelnemers die een boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 kregen, werden gedurende een mediane periode van ten minste 1,5 maanden gevolgd.

Het algemene veiligheidsprofiel voor de boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 was vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel waargenomen na 3 doses. De meest frequent voorkomende bijwerkingen bij deelnemers van 12 jaar en ouder waren injectieplaatspijn (> 60%), vermoeidheid (> 50%), hoofdpijn (> 40%), spierpijn (> 20%), koude rillingen (> 10%) en gewrichtspijn (> 10%).

Lijst in tabelvorm van bijwerkingen afkomstig van klinische onderzoeken met Comirnaty en Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 en van ervaring met Comirnaty na verlening van de handelsvergunning bij personen van 12 jaar en ouder

Bijwerkingen die zijn waargenomen tijdens klinische onderzoeken worden hieronder vermeld overeenkomstig de volgende frequentiecategorieën: zeer vaak (≥1/10), vaak (≥1/100, <1/10), soms (≥1/1.000, <1/100), zelden (≥1/10.000, <1/1.000), zeer zelden (<1/10.000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 2. Bijwerkingen van Comirnaty en Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 in klinische onderzoeken en bij ervaring met Comirnaty na verlening van de handelsvergunning bij personen van 12 jaar en ouder

Systeem/orgaanklasse	**Frequentie**	**Bijwerkingen**
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Vaak	Lymfadenopathie[a]
Immuunsysteemaandoeningen	Soms	Overgevoeligheidsreacties (bijv. rash, pruritus, urticaria[b], angio-oedeem[b])
	Niet bekend	Anafylaxie
Voedings- en stofwisselings-stoornissen	Soms	Verminderde eetlust
Psychische stoornissen	Soms	Insomnia
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Hoofdpijn
	Soms	Duizeligheid[d]; lethargie
	Zelden	Acute perifere gelaatsparalyse[c]
	Niet bekend	Paresthesie[d]; hypo-esthesie[d]
Hartaandoeningen	Zeer zelden	Myocarditis[d]; pericarditis[d]
Maagdarmstelselaandoeningen	Zeer vaak	Diarree[d]
	Vaak	Nausea; braken[d]
Huid- en onderhuidaandoeningen	Soms	Hyperhidrose; nachtzweten

	Niet bekend	Erythema multiforme[d]
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Zeer vaak	Artralgie; myalgie
	Soms	Pijn in extremiteit[e]
Voortplantings-stelsel- en borstaandoeningen	Niet bekend	Hevige menstruele bloedingen[h]
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Injectieplaatspijn; vermoeidheid; koude rillingen; pyrexie[f]; zwelling van injectieplaats
	Vaak	Injectieplaatsroodheid
	Soms	Asthenie; malaise; injectieplaats-pruritus
	Niet bekend	Uitgebreide zwelling van de gevaccineerde ledemaat[d]; zwelling van het gezicht[g]

a. Bij deelnemers van 5 jaar en ouder werd een hogere frequentie van lymfadenopathie gemeld na een boosterdosis (≤ 2,8%) dan na een primaire dosis (≤ 0,9%) van het vaccin.
b. De frequentiecategorie voor urticaria en angio-oedeem is ‘zelden’.
c. Gedurende de follow-upperiode voor de veiligheid van het klinische onderzoek tot 14 november 2020 is acute perifere gelaatsparalyse (of verlamming) gemeld door vier deelnemers in de groep met het COVID-19-mRNA-vaccin. De gelaatsparalyse startte op dag 37 na dosis 1 (die deelnemer kreeg dosis 2 niet) en op dag 3, 9 en 48 na dosis 2. Er zijn geen gevallen van acute perifere gelaatsparalyse (of verlamming) gemeld in de placebogroep.
d. Bijwerkingen vastgesteld na verlening van de handelsvergunning.
e. Verwijst naar de gevaccineerde arm.
f. Een hogere frequentie van pyrexie is waargenomen na de tweede dosis in vergelijking met de eerste dosis.
g. In de postmarketingfase is melding gemaakt van zwelling van het gezicht bij personen die het vaccin toegediend kregen die eerder huidvullers (‘fillers’) hebben gebruikt.
h. De meeste gevallen bleken niet ernstig en tijdelijk van aard te zijn.

Veiligheid bij gelijktijdige toediening van vaccins

In onderzoek 8, een fase III-onderzoek, werden deelnemers van 18 tot en met 64 jaar oud die Comirnaty gelijktijdig toegediend kregen met een vierwaardig geïnactiveerd seizoensgriepvaccin (*seasonal inactivated influenza vaccine*, SIIV), 1 maand later gevolgd door placebo, vergeleken met deelnemers die een geïnactiveerd griepvaccin met placebo kregen, 1 maand later gevolgd door alleen Comirnaty (n=553 tot 564 deelnemers in elke groep). Voorvallen van reactogeniciteit werden vaker gemeld door deelnemers die Comirnaty gelijktijdig met vierwaardig SIIV toegediend kregen dan door deelnemers die alleen Comirnaty kregen, maar over het geheel genomen waren de voorvallen van reactogeniciteit voornamelijk licht tot matig van ernst. De vaakst gemelde bijwerkingen in de groep met gelijktijdige toediening en na alleen Comirnaty waren injectieplaatspijn (respectievelijk 86,2% en 84,4%), vermoeidheid (respectievelijk 64,0% en 50,8%) en hoofdpijn (respectievelijk 47,2% en 37,8%).

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Myocarditis en pericarditis
Het verhoogde risico op myocarditis na vaccinatie met Comirnaty is het grootst bij jongens en jonge mannen (zie rubriek 4.4).

In twee grote Europese farmaco-epidemiologische studies werd het extra risico bij jongens en jonge mannen na de tweede dosis Comirnaty geraamd. Uit één studie bleek dat er bij mannen van 12-29 jaar in een periode van 7 dagen na de tweede dosis ongeveer 0,265 (95%-BI 0,255 - 0,275) meer gevallen van myocarditis per 10.000 personen optraden dan bij niet-blootgestelde personen. In een andere studie traden er bij mannen van 16-24 jaar in een periode van 28 dagen na de tweede dosis 0,56 (95%-BI 0,37 - 0,74) meer gevallen van myocarditis per 10.000 personen op dan bij niet-blootgestelde personen.

Beperkte gegevens duiden erop dat het risico op myocarditis en pericarditis na vaccinatie met Comirnaty bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar lager is dan bij de leeftijd van 12 tot en met 17 jaar.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

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

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: vaccins, virale vaccins, ATC-code: J07BN01

Werkingsmechanisme

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

Werkzaamheid

Voor Omicron aangepast Comirnaty
Immunogeniciteit bij deelnemers van 12 jaar en ouder – na de boosterdosis (vierde dosis)
In een analyse van een subgroep van onderzoek 5 kregen 105 deelnemers van 12 tot en met 17 jaar, 297 deelnemers van 18 tot en met 55 jaar en 286 deelnemers van 56 jaar en ouder die eerder een primaire reeks van 2 doses en een boosterdosis van Comirnaty hadden gekregen, een boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. Bij deelnemers van 12 tot en met 17 jaar, 18 tot en met 55 jaar en 56 jaar en ouder was respectievelijk 75,2%, 71,7% en 61,5% positief voor SARS-CoV-2 bij de uitgangssituatie.

Analyses van 50% neutraliserende antistoftiters (NT50) tegen Omicron BA.4-5 en tegen een referentiestam bij deelnemers van 56 jaar en ouder die een boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 kregen in onderzoek 5, vergeleken met een subgroep van deelnemers van onderzoek 4 die een boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty kregen, toonden superioriteit aan van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 ten opzichte van Comirnaty op basis van geometrisch gemiddelde ratio (GMR), niet-inferioriteit op basis van verschil in percentages voor serologische respons met betrekking tot een respons tegen Omicron BA.4-5 en niet-inferioriteit van immuunrespons tegen de referentiestam op basis van GMR (tabel 3).

Analyses van NT50 tegen Omicron BA.4/BA.5 bij deelnemers van 18 tot en met 55 jaar, vergeleken met deelnemers van 56 jaar en ouder, die een boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 kregen in onderzoek 5 toonden niet-inferioriteit aan van respons tegen Omicron BA.4-5 bij deelnemers van 18 tot en met 55 jaar, vergeleken met deelnemers van 56 jaar en ouder, voor zowel GMR als verschil in percentages voor serologische respons (tabel 3).

Het onderzoek beoordeelde ook het niveau van NT50 van de stam tegen Omicron BA.4-5 SARS-CoV-2 en de referentiestam vóór vaccinatie en 1 maand na vaccinatie bij deelnemers die een boosterdosis (vierde dosis) kregen (tabel 4).

Tabel 3. GMT's (NT50) voor SARS-CoV-2 en verschil in percentages van deelnemers met serologische respons 1 maand na de vaccinatiekuur – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 van onderzoek 5 en Comirnaty van subgroep van onderzoek 4 – deelnemers met en zonder bewijs van SARS-CoV-2-infectie – evalueerbare immunogeniciteitspopulatie

GMT's (NT50) voor SARS-CoV-2 1 maand na de vaccinatiekuur								
	Onderzoek 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				**Subgroep van onderzoek 4 Comirnaty**		**Vergelijking leeftijdsgroep**	**Vergelijking vaccingroep**
	18 tot en met 55 jaar		**56 jaar en ouder**		**56 jaar en ouder**		**Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 18 tot en met 55 jaar/≥ 56 jaar**	**≥ 56 jaar Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 /Comirnaty**
Neutralisatietest voor SARS-CoV-2	**n[a]**	**GMT[c] (95%-BI[c])**	**n[a]**	**GMT[b] (95%-BI[b])**	**n[a]**	**GMT[b] (95%-BI[b])**	**GMR[c] (95%-BI[c])**	**GMR[c] (95%-BI[c])**
Omicron BA.4-5 - NT50 (titer)[d]	297	4.455,9 (3.851,7; 5.154,8)	284	4.158,1 (3.554,8; 4.863,8)	282	938,9 (802,3; 1.098,8)	0,98 (0,83; 1,16)[e]	2,91 (2,45; 3,44)[f]
Referentiestam – NT50 (titer)[d]	-	-	286	16.250,1 (14.499,2; 18.212,4)	289	10.415,5 (9.366,7; 11.581,8)	-	1,38 (1,22; 1,56)[g]
Verschil in percentages van deelnemers met serologische respons 1 maand na de vaccinatiekuur								
	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				**Subgroep van onderzoek 4 Comirnaty**		**Vergelijking leeftijdsgroep**	**Vergelijking vaccingroep ≥ 56 jaar**
	18 tot en met 55 jaar		**56 jaar en ouder**		**56 jaar en ouder**		**Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 18 tot en met 55 jaar/≥ 56 jaar**	**Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 /Comirnaty**
Neutralisatietest voor SARS-CoV-2	**N[h]**	**n[i] (%) (95%-BI[k])**	**N[h]**	**n[i] (%) (95%-BI[k])**	**N[h]**	**n[i] (%) (95%-BI[j])**	**Verschil[k] (95%-BI[l])**	**Verschil[k] (95%-BI[l])**
Omicron BA.4-5 - NT50 (titer)[d]	294	180 (61,2) (55,4; 66,8)	282	188 (66,7) (60,8; 72,1)	273	127 (46,5) (40,5; 52,6)	-3,03 (-9,68; 3,63)[m]	26,77 (19,59; 33,95)[n]

Afkortingen: BI = betrouwbaarheidsinterval; GMR = geometrisch gemiddelde ratio; GMT = geometrisch gemiddelde titer; LLOQ = *lower limit of quantitation* (onderste grens van kwantificatie); LS = *least squares* (kleinste kwadraten); NT50 = 50% neutraliserende titer; SARS-CoV-2 = *severe acute respiratory syndrome*-coronavirus 2.
Opmerking: Serologische respons wordt gedefinieerd als het bereiken van een ≥ 4-voudige stijging ten opzichte van de uitgangssituatie. Als de meting in de uitgangssituatie lager is dan de LLOQ, wordt een testresultaat van ≥ 4 × LLOQ na vaccinatie beschouwd als een serologische respons

a. n = aantal deelnemers met geldige en vastgestelde testresultaten voor de gespecificeerde test bij het vermelde tijdpunt voor bloedafname.
b. GMT's en 2-zijdige 95%-BI's zijn berekend door middel van de machtsverheffing van de gemiddelde logaritme van de titers en de overeenkomstige BI's (gebaseerd op de t-distributie van Student). Testresultaten lager dan de LLOQ werden vastgelegd op 0,5 × LLOQ.
c. GMR's en 2-zijdige 95%-BI's zijn berekend door middel van machtsverheffing van het verschil van LS-gemiddelden en de overeenkomstige BI's op basis van de analyse van logaritmisch getransformeerde neutraliserende titers met gebruikmaking van een model van lineaire regressie met de termen neutraliserende titer in de uitgangssituatie (logaritmische schaal) en vaccingroep of leeftijdsgroep.
d. NT50 voor SARS-CoV-2 zijn bepaald met gebruikmaking van een gevalideerd testplatform met 384 wells (oorspronkelijke stam [USA-WA1/2020, geïsoleerd in januari 2020] en Omicron B.1.1.529 subvariant BA.4/BA.5).
e. Niet-inferioriteit wordt verklaard als de onderste grens van het 2-zijdige 95%-BI voor de GMR groter is dan 0,67.
f. Superioriteit wordt verklaard als de onderste grens van het 2-zijdige 95%-BI voor de GMR groter is dan 1.
g. Niet-inferioriteit wordt verklaard als de onderste grens van het 2-zijdige 95%-BI voor de GMR groter is dan 0,67 en de puntschatting van de GMR ≥ 0,8 is.
h. N = aantal deelnemers met geldige en vastgestelde testresultaten voor de gespecificeerde test op zowel het tijdpunt vóór vaccinatie als het vermelde tijdpunt voor bloedafname. Deze waarde is de noemer voor de procentuele berekening.
i. n = aantal deelnemers met serologische respons voor de vermelde test op het vermelde tijdpunt voor bloedafname.
j. Exact 2-zijdig BI, gebaseerd op de Clopper-Pearson-methode.
k. Verschil in aantallen, uitgedrukt in procenten.
l. 2-zijdig BI gebaseerd op de Miettinen-Nurminen-methode, gestratificeerd volgens categorie van neutraliserende titer bij de uitgangssituatie (< mediaan, ≥ mediaan) voor het verschil in aantallen. De mediaan van neutraliserende titers bij de uitgangssituatie werd berekend op basis van de gebundelde gegevens in 2 vergelijkende groepen.
m. Niet-inferioriteit wordt verklaard als de onderste grens van het 2-zijdige 95%-BI voor het verschil in percentages van deelnemers met serologische respons >- 10% is.
n. Niet-inferioriteit wordt verklaard als de onderste grens van het 2-zijdige 95%-BI voor het verschil in percentages van deelnemers met serologische respons >- 5% is.

Tabel 4. Geometrisch gemiddelde titers – subgroepen met Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 van onderzoek 5 – vóór en 1 maand na een boosterdosis (vierde dosis) – deelnemers van 12 jaar en ouder – met of zonder bewijs van infectie – evalueerbare immunogeniciteitspopulatie

Neutralisatietest voor SARS-CoV-2	**Tijdpunt voor bloedafname**	**Comirnaty Original/Omicron BA.4-5**					
		12 tot en met 17 jaar		**18 tot en met 55 jaar**		**56 jaar en ouder**	
		n[b]	**GMT[c] (95%-BI[c])**	**n[b]**	**GMT[c] (95%-BI[c])**	**n[b]**	**GMT[c] (95%-BI[c])**
Omicron BA.4-5 - NT50 (titer)[d]	Vóór vaccinatie	104	1.105,8 (835,1; 1.464,3)	294	569,6 (471,4; 688,2)	284	458,2 (365,2; 574,8)
	1 maand	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)
Referentiestam – NT50 (titer)[d]	Vóór vaccinatie	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 maand	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)

Afkortingen: BI = betrouwbaarheidsinterval; GMT = geometrisch gemiddelde titer; LLOQ = *lower limit of quantitation* (onderste grens van kwantificatie); NT50 = 50% neutraliserende titer; SARS-CoV-2 = *severe acute respiratory syndrome*-coronavirus 2.
a. In het protocol gespecificeerd tijdpunt voor bloedafname.
b. n = aantal deelnemers met geldige en vastgestelde testresultaten voor de gespecificeerde test bij het vermelde tijdpunt voor bloedafname.
c. GMT's en 2-zijdige 95%-BI's zijn berekend door middel van de machtsverheffing van de gemiddelde

logaritme van de titers en de overeenkomstige BI's (gebaseerd op de t-distributie van Student). Testresultaten lager dan de LLOQ werden vastgelegd op 0,5 × LLOQ.

d. NT50 voor SARS-CoV-2 zijn bepaald met gebruikmaking van een gevalideerd testplatform met 384 wells (oorspronkelijke stam [USA-WA1/2020, geïsoleerd in januari 2020] en Omicron B.1.1.529 subvariant BA.4-5).

Comirnaty 30 mcg

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

Werkzaamheid bij deelnemers van 16 jaar en ouder – na 2 doses

In het fase 2/3-deel van onderzoek 2 werden, op basis van gegevens die zijn verzameld tot en met 14 november 2020, ongeveer 44.000 deelnemers in gelijke mate gerandomiseerd; ze moesten 2 doses van het aanvankelijk goedgekeurde COVID-19-mRNA-vaccin of een placebo krijgen. De werkzaamheidsanalyses omvatten deelnemers die hun tweede vaccinatie binnen 19 tot 42 dagen na hun eerste vaccinatie kregen. De meerderheid (93,1%) van de gevaccineerden kreeg de tweede dosis 19 dagen tot 23 dagen na dosis 1. Volgens de planning worden de deelnemers gedurende maximaal 24 maanden na dosis 2 gevolgd, voor beoordelingen van de veiligheid en werkzaamheid tegen COVID-19. In het klinische onderzoek moesten de deelnemers een minimale tussenperiode van 14 dagen vóór en na toediening van een influenzavaccin in acht nemen om ofwel placebo of het COVID-19-mRNA-vaccin te krijgen. In het klinische onderzoek moesten de deelnemers een minimale tussenperiode van 60 dagen vóór en na ontvangst van bloed-/plasmaproducten of immunoglobulinen in acht nemen gedurende het gehele onderzoek en tot voltooiing ervan om ofwel placebo of het COVID-19-mRNA-vaccin te krijgen.

De populatie voor de analyse van het primaire werkzaamheidseindpunt bestond uit 36.621 deelnemers van 12 jaar en ouder (18.242 in de groep met het COVID-19-mRNA-vaccin en 18.379 in de placebogroep) voor wie er geen bewijzen waren voor een eerdere infectie met SARS-CoV-2 tot en met 7 dagen na de tweede dosis.
Verder waren 134 deelnemers 16 tot en met 17 jaar oud (66 in de groep met het COVID-19-mRNA-vaccin en 68 in de placebogroep) en waren 1.616 deelnemers 75 jaar en ouder (804 in de groep met het COVID-19-mRNA-vaccin en 812 in de placebogroep).

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

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

Informatie over de werkzaamheid van het vaccin wordt gegeven in tabel 5.

Tabel 5. Werkzaamheid van het vaccin – eerste optreden van COVID-19 vanaf 7 dagen na dosis 2, volgens leeftijdssubgroep – deelnemers zonder bewijs van infectie vóór 7 dagen na dosis 2 – evalueerbare populatie voor werkzaamheid (7 dagen)

Eerste optreden van COVID-19 vanaf 7 dagen na dosis 2 bij deelnemers zonder bewijs van eerdere SARS-CoV-2-infectie*			
Subgroep	**COVID-19-mRNA-vaccin N[a] = 18.198 Gevallen n1[b] Bewakingsperiode[c] (n2[d])**	**Placebo N[a] = 18.325 Gevallen n1[b] Bewakingsperiode[c] (n2[d])**	**Werkzaamheid van vaccin % (95%-BI)[e]**
Alle deelnemers	8 2,214 (17.411)	162 2,222 (17.511)	95,0 (90,0; 97,9)
16 tot en met 64 jaar	7 1,706 (13.549)	143 1,710 (13.618)	95,1 (89,6; 98,1)
65 jaar en ouder	1 0,508 (3.848)	19 0,511 (3.880)	94,7 (66,7; 99,9)
65 tot en met 74 jaar	1 0,406 (3.074)	14 0,406 (3.095)	92,9 (53,1; 99,8)
75 jaar en ouder	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1; 100,0)

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

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

a. N = aantal deelnemers in de gespecificeerde groep.
b. n1 = aantal deelnemers die voldoen aan de definitie voor het eindpunt.
c. Totale bewakingsperiode in 1.000 persoonsjaren voor het gegeven eindpunt voor alle deelnemers binnen elke groep die risico lopen op het eindpunt. De periode voor het verzamelen van gevallen van COVID-19 loopt vanaf 7 dagen na dosis 2 tot het einde van de bewakingsperiode.
d. n2 = aantal deelnemers die risico lopen op het eindpunt.
e. Het tweezijdige betrouwbaarheidsinterval (BI) voor de werkzaamheid van het vaccin is afgeleid op basis van de voor de bewakingsperiode aangepaste Clopper-Pearson-methode. BI niet aangepast voor multipliciteit.

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

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

Bijgewerkte analyses van de werkzaamheid zijn uitgevoerd met aanvullende, bevestigde gevallen van COVID-19 die zijn verzameld tijdens de geblindeerde, placebogecontroleerde follow-up; ze geven bij de populatie voor de werkzaamheid een periode tot 6 maanden na dosis 2 weer.

De bijgewerkte informatie over de werkzaamheid van het vaccin wordt gegeven in tabel 6.

Tabel 6. Werkzaamheid van het vaccin – eerste optreden van COVID-19 vanaf 7 dagen na dosis 2, volgens leeftijdssubgroep – deelnemers zonder bewijs van eerdere SARS-CoV-2-infectie* vóór 7 dagen na dosis 2 – evalueerbare populatie voor werkzaamheid (7 dagen) tijdens de placebogecontroleerde follow-upperiode

Subgroep	COVID-19-mRNA-vaccin Na = 20.998 Gevallen n1b Bewakingsperiodec (n2d)	Placebo Na = 21.096 Gevallen n1b Bewakingsperiodec (n2d)	Werkzaamheid van vaccin % (95%-BIe)
Alle deelnemers[f]	77 6,247 (20.712)	850 6,003 (20.713)	91,3 (89,0; 93,2)
16 tot en met 64 jaar	70 4,859 (15.519)	710 4,654 (15.515)	90,6 (87,9; 92,7)
65 jaar en ouder	7 1,233 (4.192)	124 1,202 (4.226)	94,5 (88,3; 97,8)
65 tot en met 74 jaar	6 0,994 (3.350)	98 0,966 (3.379)	94,1 (86,6; 97,9)
75 jaar en ouder	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

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

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

a. N = aantal deelnemers in de gespecificeerde groep.
b. n1 = aantal deelnemers die voldoen aan de definitie voor het eindpunt.
c. Totale bewakingsperiode in 1.000 persoonsjaren voor het gegeven eindpunt voor alle deelnemers binnen elke groep die risico lopen op het eindpunt. De periode voor het verzamelen van gevallen van COVID-19 loopt vanaf 7 dagen na dosis 2 tot het einde van de bewakingsperiode.
d. n2 = aantal deelnemers die risico lopen op het eindpunt.
e. Het tweezijdige 95%-betrouwbaarheidsinterval (BI) voor de werkzaamheid van het vaccin is afgeleid op basis van de voor de bewakingsperiode aangepaste Clopper-Pearson-methode.
f. Omvatte bevestigde gevallen bij deelnemers van 12 tot en met 15 jaar: 0 in de groep met het COVID-19-mRNA-vaccin; 16 in de placebogroep.

In de periode waarin de variant van het Wuhan-/wildtype en de alfa-variant de belangrijkste stammen waren die circuleerden, bedroeg in de bijgewerkte werkzaamheidsanalyse de werkzaamheid van het COVID-19-mRNA-vaccin voor preventie van het eerste optreden van COVID-19 vanaf 7 dagen na dosis 2, vergeleken met placebo, 91,1% (95%-BI van 88,8% tot 93,0%) bij deelnemers in de evalueerbare populatie voor de werkzaamheid met of zonder bewijs van eerdere infectie met SARS-CoV-2.

Bovendien toonden de bijgewerkte werkzaamheidsanalyses volgens subgroep vergelijkbare puntschattingen voor de werkzaamheid aan voor alle groepen van geslacht, etnische afkomst, geografie en deelnemers met medische comorbiditeiten en obesitas die gepaard gaan met een hoog risico op ernstige COVID-19.

Werkzaamheid tegen ernstige COVID-19
Bijgewerkte werkzaamheidsanalyses van secundaire werkzaamheidseindpunten ondersteunden het voordeel van het COVID-19-mRNA-vaccin voor preventie van ernstige COVID-19.

Vanaf 13 maart 2021 wordt werkzaamheid van het vaccin tegen ernstige COVID-19 uitsluitend gegeven voor deelnemers met of zonder eerdere infectie met SARS-CoV-2 (tabel 7), omdat het aantal gevallen van COVID-19 bij deelnemers zonder eerdere infectie met SARS-CoV-2 hetzelfde was als

dat bij deelnemers met of zonder eerdere infectie met SARS-CoV-2 bij zowel de groep met het COVID-19-mRNA-vaccin als de placebogroep.

Tabel 7. Werkzaamheid van het vaccin – eerste optreden van ernstige COVID-19 bij deelnemers met of zonder eerdere SARS-CoV-2-infectie volgens definitie van de Food and Drug Administration (FDA)* na dosis 1 of vanaf 7 dagen na dosis 2 in de placebogecontroleerde follow-up

	COVID-19-mRNA-vaccin Gevallen n1[a] Bewakingsperiode (n2[b])	**Placebo Gevallen n1[a] Bewakingsperiode (n2[b])**	**Werkzaamheid van vaccin % (95%-BI[c])**
Na dosis 1[d]	1 8,439[e] (22.505)	30 8,288[e] (22.435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 dagen na dosis 2[f]	1 6,522[g] (21.649)	21 6,404[g] (21.730)	95,3 (70,9; 99,9)

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

* Ernstige ziekte van COVID-19 zoals gedefinieerd door de FDA is bevestigde COVID-19 en aanwezigheid van ten minste 1 van de volgende:

- klinische tekenen in rusttoestand die duiden op een ernstige systemische ziekte (ademhalingsritme ≥ 30 ademhalingen per minuut, hartslag ≥ 125 slagen per minuut, zuurstofsaturatie ≤ 93% bij kamerlucht op zeeniveau, of verhouding van partiële druk van arteriële zuurstof ten opzichte van fractionele geïnspireerde zuurstof < 300 mmHg);
- ademhalingsfalen (gedefinieerd als noodzaak van high-flow zuurstof, niet-invasieve beademing, kunstmatige beademing of extracorporele membraanoxygenatie [ECMO]);
- bewijs van shock (systolische bloeddruk < 90 mmHg, diastolische bloeddruk < 60 mmHg of noodzaak van vasopressoren);
- significante acute nier-, lever- of neurologische disfunctie;
- opname op een intensivecareafdeling;
- overlijden.

a. n1 = aantal deelnemers die voldoen aan de definitie voor het eindpunt.
b. n2 = aantal deelnemers die risico lopen op het eindpunt.
c. Het tweezijdige betrouwbaarheidsinterval (BI) voor de werkzaamheid van het vaccin is afgeleid op basis van de voor de bewakingsperiode aangepaste Clopper-Pearson-methode.
d. Werkzaamheid beoordeeld op basis van de gehele beschikbare populatie voor de werkzaamheid van dosis 1 (aangepaste *intention-to-treat*) die bestond uit alle gerandomiseerde deelnemers die ten minste 1 dosis van het onderzoeksmiddel hadden gekregen.
e. Totale bewakingsperiode in 1.000 persoonsjaren voor het gegeven eindpunt voor alle deelnemers binnen elke groep die risico lopen op het eindpunt. De periode voor het verzamelen van gevallen van COVID-19 loopt vanaf dosis 1 tot het einde van de bewakingsperiode.
f. Werkzaamheid beoordeeld op basis van de evalueerbare populatie voor de werkzaamheid (7 dagen) die bestond uit alle in aanmerking komende, gerandomiseerde deelnemers die alle doses van het onderzoeksmiddel hadden gekregen, zoals gerandomiseerd binnen de vooraf vastgelegde marge, en die volgens de clinicus geen andere belangrijke afwijkingen van het protocol hadden.
g. Totale bewakingsperiode in 1.000 persoonsjaren voor het gegeven eindpunt voor alle deelnemers binnen elke groep die risico lopen op het eindpunt. De periode voor het verzamelen van gevallen van COVID-19 loopt vanaf 7 dagen na dosis 2 tot het einde van de bewakingsperiode.

Werkzaamheid en immunogeniciteit bij adolescenten van 12 tot 15 jaar – na 2 doses

In een initiële analyse van onderzoek 2 bij adolescenten van 12 tot 15 jaar (met een mediane follow-upduur van > 2 maanden na dosis 2) zonder bewijs van eerdere infectie waren er geen gevallen bij de 1.005 deelnemers die het vaccin kregen en waren er 16 gevallen van de 978 die placebo kregen. De puntschatting voor de werkzaamheid is 100% (95%-betrouwbaarheidsinterval 75,3; 100,0). Bij deelnemers met of zonder bewijs van eerdere infectie waren er 0 gevallen bij de 1.119 die het vaccin kregen en 18 gevallen bij de 1.110 deelnemers die placebo kregen. Ook dit duidt erop dat de puntschatting voor de werkzaamheid 100% is (95%-betrouwbaarheidsinterval 78,1; 100,0).

De bijgewerkte werkzaamheidsanalyses werden uitgevoerd met aanvullende bevestigde COVID-19-gevallen die waren ontstaan tijdens de geblindeerde, placebogecontroleerde follow-upperiode die liep tot 6 maanden na dosis 2, in de werkzaamheidspopulatie.

In de bijgewerkte werkzaamheidsanalyse van onderzoek 2, bij adolescenten van 12 tot en met 15 jaar zonder tekenen van eerdere infectie, kwamen geen gevallen voor onder de 1.057 deelnemers die het vaccin hadden gekregen en 28 gevallen onder de 1.030 die placebo hadden gekregen. De puntschatting voor de werkzaamheid is 100% (95%-betrouwbaarheidsinterval 86,8; 100,0) in de periode waarin de alfa-variant de belangrijkste stam was die circuleerde. Bij deelnemers met of zonder tekenen van eerdere infectie kwamen 0 gevallen voor onder de 1.119 deelnemers die het vaccin hadden gekregen en 30 gevallen onder de 1.109 deelnemers die placebo hadden gekregen. Dit geeft ook aan dat de puntschatting voor de werkzaamheid 100% is (95%-betrouwbaarheidsinterval 87,5; 100,0).

In onderzoek 2 werd 1 maand na dosis 2 een analyse van neutraliserende titers voor SARS-CoV-2 uitgevoerd bij een willekeurig geselecteerde subgroep van deelnemers voor wie er geen serologisch of virologisch bewijs was van een doorgemaakte SARS-CoV-2-infectie tot en met 1 maand na dosis 2, waarbij de respons bij adolescenten van 12 tot 15 jaar oud (n = 190) werd vergeleken met de respons bij deelnemers van 16 tot 25 jaar oud (n = 170).

De verhouding van de geometrisch gemiddelde titers (GMT) bij de leeftijdsgroep van 12 tot 15 jaar tot de leeftijdsgroep van 16 tot 25 jaar was 1,76, met een 2-zijdig 95%-BI van 1,47 tot 2,10. Daarom is voldaan aan het criterium van de 1,5-voudige niet-inferioriteit aangezien de onderste grens van het 2-zijdig 95%-BI voor de geometrisch gemiddelde ratio (GMR) > 0,67 was.

Immunogeniciteit bij deelnemers van 18 jaar en ouder – na een boosterdosis
De werkzaamheid van een boosterdosis van Comirnaty is gebaseerd op een beoordeling van 50% neutraliserende antistoftiters (NT50) tegen SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020) in onderzoek 2. In dit onderzoek werd de boosterdosis 5 tot 8 maanden (mediaan 7 maanden) na de tweede dosis toegediend. Analyses van NT50 1 maand na de boosterdosis, vergeleken met 1 maand na de primaire reeks bij personen van 18 tot en met 55 jaar oud, die geen serologisch of virologisch bewijs van eerdere SARS-CoV-2-infectie hadden tot en met 1 maand na vaccinatie van de boosterdosis, toonden niet-inferioriteit aan voor zowel geometrisch gemiddelde ratio (GMR) als verschil in percentages voor serologische respons. De serologische respons voor een deelnemer werd gedefinieerd als het bereiken van een ≥ 4-voudige stijging van NT50 ten opzichte van de uitgangssituatie (vóór de primaire reeks). Deze analyses worden samengevat in tabel 8.

Tabel 8. Neutralisatietest voor SARS-CoV-2 – NT50 (titer)† (SARS-CoV-2 USA_WA1/2020) – vergelijking van 1 maand na een boosterdosis met 1 maand na de primaire reeks voor GMT en percentage serologische respons – deelnemers van 18 tot en met 55 jaar zonder bewijs van infectie tot 1 maand na de boosterdosis* – evalueerbare immunogeniciteitspopulatie met boosterdosis±

	n	1 maand na boosterdosis (95%-BI)	1 maand na primaire reeks (95%-BI)	1 maand na boosterdosis - 1 maand na primaire reeks (97,5%-BI)	Doelstelling bereikt voor niet-inferioriteit (J/N)
Geometrisch gemiddelde 50% neutraliserende titer (GMT[b])	212[a]	2.466,0[b] (2.202,6; 2.760,8)	755,7[b] (663,1; 861,2)	3,26[c] (2,76; 3,86)	J[d]
Percentage serologische respons (%) voor 50% neutraliserende titer†	200[e]	199[f] 99,5% (97,2%; 100,0%)	190[f] 95,0% (91,0%; 97,6%)	4,5%[g] (1,0%; 7,9%[h])	J[i]

Afkortingen: BI = betrouwbaarheidsinterval; GMR = geometrisch gemiddelde ratio; GMT = geometrisch gemiddelde titer; LLOQ = *lower limit of quantitation* (onderste grens van kwantificatie); N-bindend = nucleoproteïnebindend voor SARS-CoV-2; NAAT = nucleïnezuuramplificatietest; NT50 = 50% neutraliserende titer; SARS-CoV-2 = *severe acute respiratory syndrome*-coronavirus 2; J/N = ja/nee.

† NT50 voor SARS-CoV-2 werd bepaald met behulp van de *mNeonGreen Virus Microneutralization Assay* voor SARS-CoV-2. De test maakt gebruik van een fluorescent reportervirus afkomstig van de USA_WA1/2020-stam en virusneutralisatie wordt afgelezen op monolagen van Vero-cellen. Het monster met NT50 wordt gedefinieerd als de omgekeerde serumverdunning waarbij 50% van het virus wordt geneutraliseerd.

* Deelnemers die geen serologisch of virologisch bewijs (tot 1 maand na toediening van een boosterdosis van Comirnaty) van eerdere SARS-CoV-2-infectie hadden (d.w.z. [serum-]negatief voor N-bindende antistof en SARS-CoV-2 niet gedetecteerd met behulp van NAAT (neusswab) en bij ieder ongepland bezoek tot 1 maand na de boosterdosis een negatieve NAAT (neusswab) hadden, werden in de analyse opgenomen.

± Alle in aanmerking komende deelnemers, die zoals aanvankelijk gerandomiseerd 2 doses Comirnaty hadden gekregen, waarbij dosis 2 binnen de vooraf vastgelegde marge (binnen 19 tot 42 dagen na dosis 1) werd toegediend, kregen een boosterdosis van Comirnaty, hadden na de boosterdosis ten minste 1 geldig en vastgesteld immunogeniciteitsresultaat op basis van een bloedafname binnen een gepaste marge (binnen 28 tot 42 dagen na de boosterdosis) en hadden volgens de clinicus geen andere belangrijke afwijkingen van het protocol.

a. n = aantal deelnemers met geldige en vastgestelde testresultaten bij beide tijdpunten voor bloedafname binnen de gespecificeerde marge.

b. GMT's en 2-zijdige 95%-BI's zijn berekend door middel van de machtsverheffing van de gemiddelde logaritme van de titers en de overeenkomstige BI's (gebaseerd op de t-distributie van Student). Testresultaten lager dan de LLOQ werden vastgelegd op 0,5 × LLOQ.

c. GMR's en 2-zijdige 97,5%-BI's zijn berekend door de machtsverheffing van de gemiddelde verschillen in de logaritmen van de test en de overeenkomstige BI's (gebaseerd op de t-distributie van Student).

d. Niet-inferioriteit wordt verklaard als de ondergrens van het 2-zijdige 97,5%-BI voor de GMR > 0,67 is en de puntschatting van de GMR ≥ 0,80 is.

e. n = aantal deelnemers met geldige en vastgestelde testresultaten voor de gespecificeerde test bij de uitgangssituatie, 1 maand na dosis 2 en 1 maand na de boosterdosis binnen de gespecificeerde marge. Deze waarden zijn de noemers voor de procentuele berekeningen.

f. Aantal deelnemers met een serologische respons voor de specifieke test op het specifieke tijdpunt voor de toegediende dosis/bloedafname. Exact 2-zijdig BI, gebaseerd op de Clopper-Pearson-methode.

g. Verschil in aantallen, uitgedrukt in procenten (1 maand na de boosterdosis – 1 maand na dosis 2).

h. Aangepast 2-zijdig BI volgens Wald voor het verschil in aantallen, uitgedrukt in procenten.

i. Niet-inferioriteit wordt verklaard als de ondergrens van het 2-zijdige 97,5%-BI voor het procentuele verschil > -10% is.

Relatieve werkzaamheid van het vaccin bij deelnemers van 16 jaar en ouder – na een boosterdosis
Een tussentijdse analyse van de werkzaamheid van onderzoek 4, een placebogecontroleerd boosteronderzoek dat is uitgevoerd met ongeveer 10.000 deelnemers van 16 jaar en ouder die werden gerekruteerd uit onderzoek 2, evalueerde bevestigde gevallen van COVID-19 die werden verzameld vanaf ten minste 7 dagen na vaccinatie met een booster tot en met de afsluitende datum van de gegevens, 5 oktober 2021. Dit vertegenwoordigt een mediane follow-up van 2,5 maanden na een booster. De boosterdosis werd 5 tot 13 maanden (mediaan 11 maanden) na de tweede dosis toegediend. De werkzaamheid van het vaccin bij een boosterdosis van Comirnaty na de primaire reeks werd beoordeeld ten opzichte van de groep met een placebobooster die slechts de doses van de primaire reeks kreeg.

De informatie over de relatieve werkzaamheid van het vaccin voor deelnemers van 16 jaar en ouder zonder bewijs van eerdere infectie met SARS-CoV-2 wordt weergegeven in tabel 9. De relatieve werkzaamheid van het vaccin bij deelnemers met of zonder bewijs van eerdere infectie met SARS-CoV-2 bedroeg 94,6% (95%-betrouwbaarheidsinterval van 88,5% tot 97,9%), vergelijkbaar met wat werd waargenomen bij deelnemers zonder bewijs van eerdere infectie. Bij de gevallen van primaire COVID-19 die vanaf 7 dagen na vaccinatie met een booster werden waargenomen, waren er 7 primaire gevallen in de groep met Comirnaty en 124 primaire gevallen in de placebogroep.

Tabel 9. Werkzaamheid van het vaccin – eerste optreden van COVID-19 vanaf 7 dagen na vaccinatie met een booster – deelnemers van 16 jaar en ouder zonder bewijs van infectie – evalueerbare populatie voor werkzaamheid

Eerste optreden van COVID-19 vanaf 7 dagen na een boosterdosis bij deelnemers zonder bewijs van eerdere SARS-CoV-2-infectie*			
	Comirnaty N[a] = 4.695 Gevallen n1[b] Bewakingsperiode[c] (n2[d])	**Placebo N[a] = 4.671 Gevallen n1[b] Bewakingsperiode[c] (n2[d])**	**Relatieve werkzaamheid van vaccin[e] % (95%-BI[f])**
Eerste optreden van COVID-19 vanaf 7 dagen na vaccinatie met een booster	6 0,823 (4.659)	123 0,792 (4.614)	95,3 (89,5; 98,3)

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

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

a. N = aantal deelnemers in de gespecificeerde groep.
b. n1 = aantal deelnemers die voldoen aan de definitie voor het eindpunt.
c. Totale bewakingsperiode in 1.000 persoonsjaren voor het gegeven eindpunt voor alle deelnemers binnen elke groep die risico lopen op het eindpunt. De periode voor het verzamelen van gevallen van COVID-19 loopt vanaf 7 dagen na vaccinatie met een booster tot het einde van de bewakingsperiode.
d. n2 = aantal deelnemers die risico lopen op het eindpunt.
e. Relatieve werkzaamheid van het vaccin voor de groep met een booster van Comirnaty ten opzichte van de placebogroep (zonder booster).
f. Het tweezijdige betrouwbaarheidsinterval (BI) voor de relatieve werkzaamheid van het vaccin is afgeleid op basis van de voor de bewakingsperiode aangepaste Clopper-Pearson-methode.

Immunogeniciteit van een boosterdosis na primaire vaccinatie met een ander goedgekeurd COVID-19-vaccin
De effectiviteit van een boosterdosis van Comirnaty (30 mcg) bij personen die de primaire vaccinatie hadden voltooid met een ander goedgekeurd COVID-19-vaccin (heterologe boosterdosis), is afgeleid van immunogeniciteitsgegevens van een onafhankelijk klinisch, open-label fase 1/2-onderzoek van *National Institutes of Health* (NIH) (NCT04889209), dat in de Verenigde Staten is uitgevoerd. In dit onderzoek kregen volwassenen (bereik: 19 tot 80 jaar oud) die ten minste 12 weken vóór de rekrutering een primaire vaccinatie hadden voltooid van een reeks van 2 doses Moderna 100 mcg (N = 51, gemiddelde leeftijd 54 ± 17), een enkele dosis Janssen (N = 53, gemiddelde leeftijd 48 ± 14) of een reeks van 2 doses Comirnaty 30 mcg (N = 50, gemiddelde leeftijd 50 ± 18) en die geen voorgeschiedenis meldden van infectie met SARS-CoV-2, een boosterdosis van Comirnaty (30 mcg). De booster met Comirnaty induceerde een 36-, 12- en 20-voudige stijging van neutraliserende titers na primaire doses van respectievelijk Janssen, Moderna en Comirnaty.

Een heterologe booster met Comirnaty werd ook geëvalueerd in het CoV-BOOST-onderzoek (EudraCT 2021-002175-19), een multicenter, gerandomiseerd, gecontroleerd fase 2-onderzoek naar vaccinatie met een derde booster tegen COVID-19, waarbij 107 volwassen deelnemers (mediane leeftijd 71 jaar, interkwartiel bereik: 54 tot 77 jaar) ten minste 70 dagen na 2 doses COVID-19-vaccin van AstraZeneca werden gerandomiseerd. Bij een heterologe booster van Comirnaty (n = 95) na de primaire reeks met het COVID-19-vaccin van AstraZeneca steeg de GMR voor pseudovirus-neutraliserende antistof (wildtype) NT50 met een factor 21,6.

Immunogeniciteit bij deelnemers > 55 jaar – na een boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty (30 mcg)
In een tussentijdse analyse van een subgroep van onderzoek 4 (subonderzoek E) kregen 305 deelnemers > 55 jaar die een reeks van 3 doses van Comirnaty hadden voltooid, 5 tot 12 maanden na toediening van dosis 3 Comirnaty (30 mcg) als een boosterdosis (vierde dosis). Zie tabel 7 voor de immunogeniciteitsgegevens van de subgroep.

Immunogeniciteit bij deelnemers van 18 tot ≤ 55 jaar – na een boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty (30 mcg)
In subonderzoek D (een subgroep van onderzoek 2 [fase 3] en onderzoek 4 [fase 3]) kregen 325 deelnemers van 18 tot ≤ 55 jaar die 3 doses van Comirnaty hadden voltooid, 90 tot 180 dagen na toediening van dosis 3 Comirnaty (30 mcg) als een boosterdosis (vierde dosis). Zie tabel 10 voor de immunogeniciteitsgegevens van de subgroep.

Tabel 10. Samenvatting van immunogeniciteitsgegevens van deelnemers in subonderzoek D van C4591031 (volledige uitgebreide groep van cohort 2) en subonderzoek E (uitgebreide cohort – subgroep voor immunogeniciteit) die Comirnaty 30 mcg kregen als boosterdosis (vierde dosis) – deelnemers zonder bewijs van infectie tot en met 1 maand na de boosterdosis – evalueerbare populatie voor immunogeniciteit

	Dosis/ tijdpunt voor bloedafname[a]	**Subonderzoek D (18 tot ≤ 55 jaar) Comirnaty 30 mcg**		**Subonderzoek E (> 55 jaar) Comirnaty 30 mcg**	
GMT		**N[b]**	**GMT (95%-BI[d])**	**N[b]**	**GMT (95%-BI[d])**
Neutralisatietest voor SARS-CoV-2 – Omicron BA.1 – NT50 (titer)	1/vóór vaccinatie	226	315,0 (269,0; 368,9)	167	67,5 (52,9; 86,3)
	1/1 maand	228	1.063,2 (935,8; 1.207,9)	163	455,8 (365,9; 567,6)
Neutralisatietest voor SARS-CoV-2 – referentiestam – NT50 (titer)	1/vóór vaccinatie	226	3.999,0 (3.529,5; 4.531,0)	179	1.389,1 (1.142,1; 1.689,5)
	1/1 maand	227	12.009,9 (10.744,3; 13.424,6)	182	5.998,1 (5.223,6; 6.887,4)

Percentages voor serologische respons 1 maand na dosis 4		**N[c]**	**n[e] (%) (95%-BI[f])**	**N[c]**	**n[e] (%) (95%-BI[f])**
Neutralisatietest voor SARS-CoV-2 – Omicron BA.1 – NT50 (titer)	1/1 maand	226	91 (40,3%) (33,8; 47,0)	149	85 (57,0%) (48,7; 65,1)
Neutralisatietest voor SARS-CoV-2 – referentiestam – NT50 (titer)	1/1 maand	225	76 (33,8%) (27,6; 40,4)	179	88 (49,2%) (41,6; 56,7)

Afkortingen: BI = betrouwbaarheidsinterval; GMT = geometrisch gemiddelde titer; LLOQ = *lower limit of quantitation* (onderste grens van kwantificatie); N-bindend = nucleoproteïnebindend voor SARS-CoV-2; NAAT = nucleïnezuuramplificatietest; NT50 = 50% neutraliserende titer; SARS-CoV-2 = *severe acute respiratory syndrome*-coronavirus 2.
Opmerking: De mediane tijd vanaf dosis 3 tot dosis 4 van Comirnaty 30 mcg is 4,0 maanden voor cohort 2 van subonderzoek D en 6,3 maanden voor de uitgebreide cohort van subonderzoek E.
Opmerking: Volledige uitgebreide groep van subonderzoek D = cohort 2 exclusief de groep met proefdosering (*sentinel*); subgroep voor immunogeniciteit van subonderzoek E = een willekeurige steekproef van 230 deelnemers in elke vaccingroep, geselecteerd uit de uitgebreide cohort.
Opmerking: Deelnemers die geen serologisch of virologisch bewijs hadden (vóór de bloedafname 1 maand na de onderzoeksvaccinatie) van eerdere SARS-CoV-2-infectie (d.w.z. [serum-]negatief voor N-bindende antistof bij het bezoek van de onderzoeksvaccinatie en het bezoek 1 maand na de onderzoeksvaccinatie, negatieve NAAT [neusswab] bij het bezoek van de onderzoeksvaccinatie en bij ieder ongepland bezoek vóór de bloedafname 1 maand na de onderzoeksvaccinatie) en die geen medische voorgeschiedenis van COVID-19 hadden, werden in de analyse opgenomen.
Opmerking: Serologische respons wordt gedefinieerd als het bereiken van een ≥ 4-voudige stijging ten opzichte van de uitgangssituatie (vóór de onderzoeksvaccinatie). Als de meting in de uitgangssituatie lager is dan de LLOQ, wordt de meting van ≥ 4 × LLOQ na vaccinatie beschouwd als een serologische respons.

a. In het protocol gespecificeerd tijdpunt voor bloedafname.
b. N = aantal deelnemers met geldige en vastgestelde testresultaten voor de gespecificeerde test bij het vermelde tijdpunt voor bloedafname.
c. N = aantal deelnemers met geldige en vastgestelde testresultaten voor de gespecificeerde test bij zowel het tijdpunt vóór vaccinatie als het vermelde tijdpunt voor bloedafname.
d. GMT's en 2-zijdige 95%-BI's zijn berekend door middel van de machtsverheffing van de gemiddelde logaritme van de titers en de overeenkomstige BI's (gebaseerd op de t-distributie van Student). Testresultaten lager dan de LLOQ werden vastgelegd op 0,5 × LLOQ.
e. n = aantal deelnemers met serologische respons voor de specifieke test bij het vermelde tijdpunt voor bloedafname.
f. Exact 2-zijdig BI, gebaseerd op de Clopper-Pearson-methode.

Pediatrische patiënten

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Niet van toepassing.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

Algemene toxiciteit

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

Genotoxiciteit/carcinogeniciteit

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

Reproductietoxiciteit

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

((4-hydroxybutyl)azaandiyl)bis(hexaan-6,1-diyl)bis(2-hexyldecanoaat) (ALC-0315)
2-[(polyethyleenglycol)-2000]-N,N-ditetradecylacetamide (ALC-0159)
1,2-distearoyl-sn-glycero-3-fosfocholine (DSPC)
Cholesterol
Trometamol
Trometamolhydrochloride
Sucrose
Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen.

6.3 Houdbaarheid

Injectieflacons

Ongeopende injectieflacons
Het vaccin wordt bevroren bij -90 °C tot -60 °C ontvangen.
Bevroren vaccin kan na ontvangst bij -90 °C tot -60 °C of bij 2 °C tot 8 °C worden bewaard.

18 maanden indien bewaard bij -90 °C tot -60 °C.
Binnen de houdbaarheid van 18 maanden kunnen de ontdooide (eerder bevroren) injectieflacons gedurende maximaal 10 weken worden bewaard tussen 2 °C en 8 °C.

Ontdooiingsprocedure
Injectieflacons voor eenmalige dosering
Wanneer het vaccin bevroren bij -90 °C tot -60 °C wordt bewaard, kunnen verpakkingen met 10 injectieflacons voor eenmalige dosering gedurende 2 uur worden ontdooid bij 2 °C tot 8 °C of kunnen afzonderlijke injectieflacons gedurende 30 minuten worden ontdooid bij kamertemperatuur (maximaal 30 °C).

Injectieflacons voor meervoudige dosering
Wanneer het vaccin bevroren bij -90 °C tot -60 °C wordt bewaard, kunnen verpakkingen met 10 injectieflacons voor meervoudige dosering gedurende 6 uur worden ontdooid bij 2 °C tot 8 °C of kunnen afzonderlijke injectieflacons gedurende 30 minuten worden ontdooid bij kamertemperatuur (maximaal 30 °C).

Ontdooide (eerder bevroren) injectieflacons
Bewaring en transport gedurende 10 weken bij 2 °C tot 8 °C binnen de houdbaarheid van 18 maanden.

- Wanneer het vaccin naar een bewaring bij 2 °C tot 8 °C wordt verplaatst, moet op de omdoos de bijgewerkte houdbaarheidsdatum worden genoteerd en moet het vaccin vóór de bijgewerkte houdbaarheidsdatum worden gebruikt of dan worden weggegooid. De oorspronkelijke houdbaarheidsdatum moet worden doorgestreept.
- Als het vaccin bij 2 °C tot 8 °C wordt ontvangen, moet het bij 2 °C tot 8 °C worden bewaard. De houdbaarheidsdatum op de omdoos moet zijn bijgewerkt, zodat deze de gekoelde houdbaarheidsdatum weergeeft, en de oorspronkelijke houdbaarheidsdatum moet zijn doorgestreept.

Vóór gebruik kunnen de ongeopende injectieflacons maximaal 12 uur bij een temperatuur tussen 8 °C en 30 °C worden bewaard.

Ontdooide injectieflacons kunnen bij kamerlichtcondities worden gehanteerd.

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

Afhandeling van temperatuurafwijkingen tijdens gekoelde bewaring

- Stabiliteitsgegevens duiden erop dat de ongeopende injectieflacon geschikt blijft voor gebruik gedurende maximaal 10 weken indien bewaard bij temperaturen van -2 °C tot +2 °C, binnen de bewaarperiode van 10 weken tussen 2 °C en 8 °C.
- Stabiliteitsgegevens duiden erop dat de injectieflacon maximaal 24 uur kan worden bewaard bij temperaturen van 8 °C tot 30 °C, inclusief de maximaal 12 uur na de eerste keer te zijn aangeprikt.

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

Geopende injectieflacons

Chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik zijn aangetoond gedurende 12 uur bij 2 °C tot 30 °C, inclusief een transporttijd van maximaal 6 uur. Vanuit microbiologisch standpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt, tenzij de methode voor opening de risico's op microbiële verontreiniging uitsluit. Als het niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn bij gebruik de bewaartijden en -condities de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

Voorgevulde spuiten

Bevestig de bewaarcondities die voor de verschillende typen voorgevulde spuiten zijn vermeld.

Plastic voorgevulde spuiten
Het vaccin wordt bevroren bij -90 °C tot -60 °C ontvangen.

Bevroren vaccin kan na ontvangst bij -90 °C tot -60 °C of bij 2 °C tot 8 °C worden bewaard.

12 maanden indien bewaard bij -90 °C tot -60 °C.
Binnen de houdbaarheid van 12 maanden kunnen de ontdooide (eerder bevroren) voorgevulde spuiten gedurende maximaal 10 weken worden bewaard tussen 2 °C en 8 °C.

Ontdooiingsprocedure voor plastic voorgevulde spuiten
Een bevroren verpakking van 10 voorgevulde spuiten moet in de oorspronkelijke verpakking gedurende 2 uur bij 2 °C tot 8 °C of gedurende 60 minuten bij kamertemperatuur (maximaal 30 °C) worden ontdooid.

Ontdooide (eerder bevroren) plastic voorgevulde spuiten
Bewaring en transport gedurende 10 weken bij 2 °C tot 8 °C binnen de houdbaarheid van 12 maanden.

- Wanneer het vaccin naar een bewaring bij 2 °C tot 8 °C wordt verplaatst, moet op de omdoos de bijgewerkte houdbaarheidsdatum worden genoteerd en moet het vaccin vóór de bijgewerkte houdbaarheidsdatum worden gebruikt of dan worden weggegooid. De oorspronkelijke houdbaarheidsdatum moet worden doorgestreept.
- Als het vaccin bij 2 °C tot 8 °C wordt ontvangen, moet het bij 2 °C tot 8 °C worden bewaard. De houdbaarheidsdatum op de omdoos moet zijn bijgewerkt, zodat deze de gekoelde houdbaarheidsdatum weergeeft, en de oorspronkelijke houdbaarheidsdatum moet zijn doorgestreept.

Vóór gebruik kunnen de ontdooide voorgevulde spuiten maximaal 12 uur bij een temperatuur tussen 8 °C en 30 °C worden bewaard en bij kamerlichtcondities worden gehanteerd.

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

Afhandeling van temperatuurafwijkingen tijdens gekoelde bewaring
De volgende informatie is uitsluitend bedoeld als richtlijn voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg in geval van een tijdelijke temperatuurafwijking.

Als een afzonderlijke bevroren voorgevulde spuit bij kamertemperatuur (maximaal 30 °C) buiten de doos wordt ontdooid, mag de voorgevulde spuit niet worden bewaard en moet deze onmiddellijk worden gebruikt.

Stabiliteitsgegevens duiden erop dat de voorgevulde spuit geschikt blijft voor gebruik gedurende maximaal 10 weken indien bewaard bij temperaturen van -2 °C tot +2 °C, binnen de bewaarperiode van 10 weken tussen 2 °C en 8 °C.

Glazen voorgevulde spuiten
Het vaccin wordt bij 2 °C tot 8 °C (alleen gekoeld) ontvangen en bewaard.
8 maanden indien bewaard bij 2 °C tot 8 °C.

Vóór gebruik kunnen de voorgevulde spuiten maximaal 12 uur bij een temperatuur tussen 8 °C en 30 °C worden bewaard en bij kamerlichtcondities worden gehanteerd.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Injectieflacons en plastic voorgevulde spuiten

Injectieflacons voor eenmalige dosering, injectieflacons voor meervoudige dosering en bevroren plastic voorgevulde spuiten bewaren in de vriezer bij -90 °C tot -60 °C.

Glazen voorgevulde spuiten

Glazen voorgevulde spuiten bewaren bij 2 °C tot 8 °C. NIET IN DE VRIEZER BEWAREN.

Injectieflacons en voorgevulde spuiten

Het vaccin in de oorspronkelijke verpakking bewaren ter bescherming tegen licht.
Tijdens bewaring moet blootstelling aan kamerlicht tot een minimum worden beperkt en moet blootstelling aan direct zonlicht en ultraviolet licht worden vermeden.

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Injectieflacons voor eenmalige en meervoudige dosering

Geleverd in een heldere injectieflacon (type I-glas) van 2 ml met een stop (synthetisch broombutylrubber) en een grijze plastic flip-offdop met aluminium verzegeling.

Eén injectieflacon voor eenmalige dosering bevat 1 dosis van 0,3 ml; zie rubriek 4.2 en 6.6.
Eén injectieflacon voor meervoudige dosering (2,25 ml) bevat 6 doses van 0,3 ml; zie rubriek 4.2 en 6.6.

Verpakkingsgrootte van injectieflacons voor eenmalige dosering: 10 injectieflacons.
Verpakkingsgrootte van injectieflacons voor meervoudige dosering: 10 injectieflacons.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Voorgevulde spuiten

Plastic voorgevulde spuiten

Geleverd in een voorgevulde spuit voor eenmalig gebruik (lange plastic [cyclisch olefine copolymeer] spuit van 1 ml) met een zuigerstop (synthetisch broombutylrubber) en een tipdop (synthetisch broombutylrubber) zonder naald.

Verpakkingsgrootte: 10 voorgevulde spuiten.

Glazen voorgevulde spuiten

Geleverd in een voorgevulde spuit voor eenmalig gebruik (spuit van type I-glas) met een zuigerstop (synthetisch broombutylrubber) en een tipdop (synthetisch broombutylrubber) zonder naald.

Verpakkingsgrootte: 10 voorgevulde spuiten.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Instructies voor hanteren vóór gebruik

Comirnaty JN.1 moet door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg worden bereid met een aseptische techniek om de steriliteit van de bereide dispersie te verzekeren.

Instructies die van toepassing zijn op injectieflacons voor eenmalige en meervoudige dosering

- **Controleer** of de injectieflacon **een grijze plastic dop** heeft en of de **productnaam Comirnaty JN.1 30 microgram/dosis dispersie voor injectie** is (12 jaar en ouder).
- Als de injectieflacon een andere productnaam vermeldt op het etiket, raadpleeg dan de Samenvatting van de productkenmerken voor die formulering.
- Als de injectieflacon bevroren wordt bewaard, moet de inhoud vóór gebruik worden ontdooid. Breng bevroren injectieflacons over naar een omgeving van 2 °C tot 8 °C om te ontdooien. Zorg ervoor dat de injectieflacons vóór gebruik volledig zijn ontdooid.

  - Injectieflacons voor eenmalige dosering: het kan 2 uur duren om een verpakking met 10 injectieflacons voor eenmalige dosering te ontdooien.
  - Injectieflacons voor meervoudige dosering: het kan 6 uur duren om een verpakking met 10 injectieflacons voor meervoudige dosering te ontdooien.
- Wanneer de injectieflacons naar bewaring bij 2 °C tot 8 °C worden verplaatst, moet de houdbaarheidsdatum op de doos worden bijgewerkt.
- Ongeopende injectieflacons kunnen **maximaal 10 weken bij 2 °C tot 8 °C worden bewaard**; de gedrukte uiterste houdbaarheidsdatum (EXP) mag niet worden overschreden.
- Als alternatief kunnen afzonderlijke bevroren injectieflacons gedurende 30 minuten bij temperaturen tot 30 °C worden ontdooid.
- Vóór gebruik kan de ongeopende injectieflacon maximaal 12 uur bij een temperatuur tot 30 °C worden bewaard. Ontdooide injectieflacons kunnen bij kamerlichtcondities worden gehanteerd.

<u>Bereiden van doses van 0,3 ml</u>

- Meng voorzichtig door de injectieflacons vóór gebruik 10 maal om te keren. Niet schudden.
- Vóór het mengen kan de ontdooide dispersie witte of gebroken witte, ondoorzichtige, amorfe deeltjes bevatten.
- Na het mengen moet het vaccin een witte tot gebroken witte dispersie zijn waarin geen deeltjes zichtbaar zijn. Gebruik het vaccin niet als er vreemde deeltjes aanwezig zijn of als er sprake is van verkleuring.
- Controleer of de injectieflacon een injectieflacon voor eenmalige dosering of een injectieflacon voor meervoudige dosering is en volg de onderstaande, van toepassing zijnde instructies voor hanteren:
  - Injectieflacons voor eenmalige dosering
    - Trek één vaccindosis van 0,3 ml op.
    - Gooi de injectieflacon en het overblijvende volume weg.
  - Injectieflacons voor meervoudige dosering
    - Injectieflacons voor meervoudige dosering bevatten 6 doses van elk 0,3 ml.
    - Reinig op aseptische wijze de stop van de injectieflacon met een antiseptisch doekje voor eenmalig gebruik.
    - Trek 0,3 ml Comirnaty JN.1 op.

  Gebruik **spuiten en/of naalden met een kleine dode ruimte** om 6 doses uit een enkele injectieflacon te kunnen optrekken. De dode ruimte van de combinatie van spuit en naald mag maximaal 35 microliter zijn. Als standaardspuiten en -naalden worden gebruikt, is er mogelijk niet voldoende volume om een zesde dosis uit een enkele injectieflacon op te trekken.
- Elke dosis moet 0,3 ml vaccin bevatten.
- Gooi de injectieflacon en het overblijvende volume weg als de hoeveelheid vaccin die in de injectieflacon overblijft, geen volledige dosis van 0,3 ml kan opleveren.
- Noteer de betreffende datum/het betreffende tijdstip op de injectieflacon voor meervoudige dosering. Gooi ongebruikt vaccin 12 uur nadat de injectieflacon voor het eerst is aangeprikt, weg.

<u>Instructies die van toepassing zijn op voorgevulde spuiten</u>

<u>Plastic voorgevulde spuiten</u>
- Bevroren voorgevulde spuiten moeten vóór gebruik volledig worden ontdooid.
  - Een verpakking van 10 voorgevulde spuiten kan bij 2 °C tot 8 °C worden ontdooid. Het kan 2 uur duren om deze te ontdooien.
  - Als alternatief kan een doos met 10 bevroren voorgevulde spuiten gedurende 60 minuten bij kamertemperatuur (maximaal 30 °C) worden ontdooid.
- Als een afzonderlijke voorgevulde spuit bij kamertemperatuur (maximaal 30 °C) buiten de doos wordt ontdooid, moet deze onmiddellijk worden gebruikt.
- Wanneer de voorgevulde spuiten naar bewaring bij 2 °C tot 8 °C worden verplaatst, moet de houdbaarheidsdatum op de doos worden bijgewerkt. Als deze bij 2 °C tot 8 °C worden ontvangen, moet worden gecontroleerd of de houdbaarheidsdatum is bijgewerkt.

- Ontdooide (eerder bevroren) voorgevulde spuiten kunnen maximaal 10 weken bij 2 °C tot 8 °C worden bewaard; de gedrukte uiterste houdbaarheidsdatum (EXP) mag niet worden overschreden. Wanneer het vaccin ontdooid is, mag het niet opnieuw worden ingevroren.
- Vóór gebruik kunnen de ontdooide voorgevulde spuiten maximaal 12 uur bij een temperatuur tussen 8 °C en 30 °C worden bewaard en bij kamerlichtcondities worden gehanteerd.
- Verwijder de tipdop door deze langzaam tegen de klok in te draaien. Niet schudden. Bevestig een naald die geschikt is voor intramusculaire injectie en dien het volledige volume toe.

Glazen voorgevulde spuiten
- Vóór gebruik kunnen de voorgevulde spuiten maximaal 12 uur bij een temperatuur tussen 8 °C en 30 °C worden bewaard en bij kamerlichtcondities worden gehanteerd.
- Verwijder de tipdop door deze langzaam tegen de klok in te draaien. Niet schudden. Bevestig een naald die geschikt is voor intramusculaire injectie en dien het volledige volume toe.

Verwijderen

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

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

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

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

Injectieflacons voor eenmalige dosering

EU/1/20/1528/028

Injectieflacons voor meervoudige dosering

EU/1/20/1528/029

Plastic voorgevulde spuiten

EU/1/20/1528/031

Glazen voorgevulde spuiten

EU/1/20/1528/030

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21 december 2020
Datum van laatste verlenging: 10 oktober 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

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

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

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Comirnaty JN.1 10 microgram/dosis concentraat voor dispersie voor injectie
COVID-19-mRNA-vaccin

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Eén injectieflacon (1,3 ml) bevat na verdunning 10 doses van 0,2 ml; zie rubriek 4.2 en 6.6.

Eén dosis (0,2 ml) bevat 10 microgram bretovameran, een COVID-19-mRNA-vaccin (nucleoside-gemodificeerd, ingebed in lipidenanodeeltjes).

Bretovameran is een enkelstrengs, 5'-*capped* boodschapper-RNA (mRNA), geproduceerd met behulp van een celvrije in-vitrotranscriptie van de overeenkomende DNA-sjablonen, die voor het virale spike-eiwit (S-eiwit) van SARS-CoV-2 coderen (Omicron JN.1).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

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

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Comirnaty JN.1 10 microgram/dosis concentraat voor dispersie voor injectie is geïndiceerd voor actieve immunisatie bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar ter preventie van COVID-19 die wordt veroorzaakt door SARS-CoV-2.

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Kinderen van 5 tot en met 11 jaar (d.w.z. van 5 tot jonger dan 12 jaar)
Na verdunning wordt Comirnaty JN.1 10 microgram/dosis intramusculair toegediend als een enkele dosis van 0,2 ml voor kinderen van 5 tot en met 11 jaar, ongeacht de voorafgaande COVID-19-vaccinatiestatus (zie rubriek 4.4 en 5.1).

Voor personen die eerder zijn gevaccineerd met een COVID-19-vaccin moet Comirnaty JN.1 ten minste 3 maanden na de meest recente dosis van een COVID-19-vaccin worden toegediend.

Ernstig immuungecompromitteerde personen van 5 jaar en ouder
Bij personen die ernstig immuungecompromitteerd zijn, kunnen aanvullende doses worden toegediend in overeenstemming met de nationale aanbevelingen (zie rubriek 4.4).

Comirnaty JN.1 10 microgram/dosis mag uitsluitend worden gebruikt voor kinderen van 5 tot en met 11 jaar oud.

Pediatrische patiënten
Er zijn pediatrische formuleringen beschikbaar voor personen van 6 maanden tot en met 4 jaar. Raadpleeg voor details de Samenvatting van de productkenmerken voor andere formuleringen.

De veiligheid en werkzaamheid van het vaccin bij zuigelingen jonger dan 6 maanden zijn nog niet vastgesteld.

Wijze van toediening

Comirnaty JN.1 10 microgram/dosis concentraat voor dispersie voor injectie moet na verdunning intramusculair worden toegediend (zie rubriek 6.6).

Na verdunning bevatten de injectieflacons van Comirnaty JN.1 10 vaccindoses van 0,2 ml. Om 10 doses uit een enkele injectieflacon te kunnen optrekken, moeten spuiten en/of naalden met een kleine dode ruimte worden gebruikt. De dode ruimte van de combinatie van spuit en naald mag maximaal 35 microliter zijn. Als standaardspuiten en -naalden worden gebruikt, is er mogelijk niet voldoende volume om 10 doses uit een enkele injectieflacon op te trekken. Ongeacht het type spuit en naald:
- Elke dosis moet 0,2 ml vaccin bevatten.
- Als de hoeveelheid vaccin die in de injectieflacon overblijft geen volledige dosis van 0,2 ml kan opleveren, moeten de injectieflacon en het overblijvende volume worden weggegooid.
- Overblijvend vaccin van meerdere injectieflacons mag niet worden samengevoegd.

De plaats is bij voorkeur de deltaspier van de bovenarm.

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

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

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

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

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

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

Algemene aanbevelingen

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

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

Myocarditis en pericarditis
Er is een verhoogd risico op myocarditis en pericarditis na vaccinatie met Comirnaty. Deze aandoeningen kunnen binnen enkele dagen na vaccinatie optreden en deden zich voornamelijk voor binnen 14 dagen. Ze werden vaker waargenomen na de tweede vaccinatie, en vaker bij jongens en jonge mannen (zie rubriek 4.8). De beschikbare gegevens wijzen erop dat de meeste gevallen herstellen. In sommige gevallen was ondersteuning op de intensive care nodig en er zijn fatale gevallen waargenomen.

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg moeten alert zijn op de tekenen en symptomen van myocarditis en pericarditis. Gevaccineerde personen (waaronder ouders of zorgverleners) moeten worden geïnstrueerd om onmiddellijk medische hulp in te roepen indien zij symptomen ontwikkelen die wijzen op myocarditis of pericarditis zoals (acute en aanhoudende) pijn op de borst, kortademigheid of hartkloppingen na vaccinatie.

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg moeten de richtlijnen en/of specialisten raadplegen om deze aandoening te diagnosticeren en te behandelen.

Angstgerelateerde reacties
Angstgerelateerde reacties, waaronder vasovagale reacties (syncope), hyperventilatie of stressgerelateerde reacties (bijvoorbeeld duizeligheid, hartkloppingen, versnelde hartslag, veranderingen in bloeddruk, paresthesie, hypo-esthesie en zweten), kunnen zich in verband met het vaccinatieproces zelf voordoen. Stressgerelateerde reacties zijn tijdelijk van aard en verdwijnen vanzelf. Personen moeten worden geadviseerd dat ze de vaccinatieverlener van de symptomen op de hoogte moeten stellen voor evaluatie. Het is belangrijk dat voorzorgen worden genomen om letsel als gevolg van flauwvallen te voorkomen.

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

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

Immuungecompromitteerde personen
De werkzaamheid en veiligheid van het vaccin zijn niet beoordeeld bij immuungecompromitteerde personen, waaronder personen die met immunosuppressiva worden behandeld. De werkzaamheid van Comirnaty JN.1 kan minder zijn bij immuungecompromitteerde personen.

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

Beperkingen van de effectiviteit van het vaccin
Zoals met alle vaccins is het mogelijk dat een vaccinatie met Comirnaty JN.1 niet bij alle gevaccineerden bescherming biedt. Personen zijn mogelijk pas 7 dagen na hun vaccinatie volledig beschermd.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

Er is geen onderzoek naar gelijktijdige toediening van Comirnaty JN.1 met andere vaccins uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn nog geen gegevens beschikbaar over het gebruik van Comirnaty XBB.1.5 tijdens de zwangerschap.

Uit een grote hoeveelheid observationele gegevens over zwangere vrouwen die tijdens het tweede en derde trimester gevaccineerd zijn met het aanvankelijk goedgekeurde Comirnaty-vaccin blijkt echter geen toegenomen aantal negatieve zwangerschapsuitkomsten. Hoewel op dit moment gegevens over zwangerschapsuitkomsten na vaccinatie in het eerste trimester beperkt zijn, is er geen verhoogd risico op een miskraam waargenomen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten voor de zwangerschap, de ontwikkeling van het embryo/de foetus, de bevalling of postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3). Op basis van gegevens die beschikbaar zijn over andere vaccinvarianten kan Comirnaty JN.1 tijdens de zwangerschap worden gebruikt.

Borstvoeding

Er zijn nog geen gegevens beschikbaar over het gebruik van Comirnaty JN.1 tijdens borstvoeding.

Er worden echter geen effecten op met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen verwacht aangezien de systemische blootstelling van de borstvoeding gevende vrouw aan het vaccin verwaarloosbaar is. Observationele gegevens over vrouwen die borstvoeding gaven na vaccinatie met het aanvankelijk goedgekeurde Comirnaty-vaccin wezen niet op een risico op negatieve effecten bij met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen. Comirnaty JN.1 kan tijdens borstvoeding worden gebruikt.

Vruchtbaarheid

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

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

Comirnaty JN.1 heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Bepaalde bijwerkingen die in rubriek 4.8 worden vermeld, kunnen echter tijdelijk een invloed hebben op de rijvaardigheid of op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De veiligheid van Comirnaty JN.1 is afgeleid van veiligheidsgegevens van het vorige Comirnaty-vaccin.

Comirnaty
Kinderen van 5 tot en met 11 jaar (d.w.z. van 5 tot jonger dan 12 jaar) – na 2 doses
In onderzoek 3 kregen in totaal 3.109 kinderen van 5 tot en met 11 jaar ten minste 1 dosis van het aanvankelijk goedgekeurde Comirnaty-vaccin 10 microgram en kregen in totaal 1.538 kinderen van 5 tot en met 11 jaar een placebo. Op het moment van de analyse van fase 2/3-onderzoek 3, met gegevens tot en met de afsluitende datum van 20 mei 2022, werden 2.206 (1.481 Comirnaty

10 microgram en 725 placebo) kinderen gedurende ≥ 4 maanden na de tweede dosis in de placebogecontroleerde, geblindeerde follow-upperiode gevolgd. De veiligheidsevaluatie voor onderzoek 3 loopt nog.

Het algemene veiligheidsprofiel van Comirnaty bij deelnemers van 5 tot 11 jaar was vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel dat is waargenomen bij deelnemers van 16 jaar en ouder. De meest frequent voorkomende bijwerkingen bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar die 2 doses hadden gekregen, waren injectieplaatspijn (> 80%), vermoeidheid (> 50%), hoofdpijn (> 30%), injectieplaatsroodheid en zwelling van injectieplaats (≥ 20%), myalgie, koude rillingen en diarree (> 10%).

Kinderen van 5 tot en met 11 jaar (d.w.z. van 5 tot jonger dan 12 jaar) – na een boosterdosis
In een subgroep van onderzoek 3 kregen in totaal 2.408 kinderen van 5 tot en met 11 jaar ten minste 5 maanden (bereik van 5,3 tot 19,4 maanden) na voltooiing van de primaire reeks een boosterdosis van Comirnaty 10 mcg. De analyse van de subgroep van fase 2/3-onderzoek 3 is gebaseerd op de gegevens tot en met de afsluitende datum van 28 februari 2023 (mediane follow-upperiode van 6,4 maanden).

Het algemene veiligheidsprofiel voor de boosterdosis was vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel waargenomen na de primaire kuur. De meest frequent voorkomende bijwerkingen na de boosterdosis bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar waren injectieplaatspijn (> 60%), vermoeidheid (> 30%), hoofdpijn (> 20%), myalgie, koude rillingen, injectieplaatsroodheid en zwelling van injectieplaats (> 10%).

Adolescenten van 12 tot 15 jaar – na 2 doses
In een analyse van langetermijn-veiligheidsfollow-up in onderzoek 2 waren 2.260 adolescenten (1.131 Comirnaty en 1.129 placebo) 12 tot 15 jaar oud. Van hen werden 1.559 adolescenten (786 Comirnaty en 773 placebo) gevolgd gedurende ≥ 4 maanden na de tweede dosis.

Het algemene veiligheidsprofiel van Comirnaty bij adolescenten van 12 tot 15 jaar was vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel dat is waargenomen bij deelnemers van 16 jaar en ouder. De meest frequent voorkomende bijwerkingen bij adolescenten van 12 tot 15 jaar die 2 doses hadden gekregen, waren injectieplaatspijn (> 90%), vermoeidheid en hoofdpijn (> 70%), myalgie en koude rillingen (> 40%), artralgie en pyrexie (> 20%).

Deelnemers van 16 jaar en ouder – na 2 doses
In onderzoek 2 kregen in totaal 22.026 deelnemers van 16 jaar of ouder ten minste 1 dosis Comirnaty 30 microgram en kregen in totaal 22.021 deelnemers van 16 jaar of ouder een placebo (waaronder respectievelijk 138 en 145 adolescenten van 16 en 17 jaar oud in de vaccingroep en de placebogroep). In totaal kregen 20.519 deelnemers van 16 jaar of ouder 2 doses Comirnaty.

Op het moment van de analyse van onderzoek 2, met de afsluitende datum van 13 maart 2021 voor de gegevens van de placebogecontroleerde, geblindeerde follow-upperiode tot en met de datum van opheffen van de blindering voor de deelnemers, werden in totaal 25.651 (58,2%) deelnemers (13.031 Comirnaty en 12.620 placebo) van 16 jaar en ouder gedurende ≥ 4 maanden na de tweede dosis gevolgd. Deze analyse omvatte in totaal 15.111 (7.704 Comirnaty en 7.407 placebo) deelnemers van 16 tot en met 55 jaar oud en in totaal 10.540 (5.327 Comirnaty en 5.213 placebo) deelnemers van 56 jaar en ouder.

De meest frequent voorkomende bijwerkingen bij deelnemers van 16 jaar en ouder die 2 doses hadden gekregen, waren injectieplaatspijn (> 80%), vermoeidheid (> 60%), hoofdpijn (> 50%), myalgie (> 40%), koude rillingen (> 30%), artralgie (> 20%), pyrexie en zwelling van injectieplaats (> 10%); ze waren doorgaans licht of matig intens en verdwenen binnen een paar dagen na vaccinatie. Een iets lagere frequentie van reactogeniciteitsvoorvallen ging gepaard met een hogere leeftijd.

Het veiligheidsprofiel bij 545 deelnemers van 16 jaar en ouder die Comirnaty kregen en seropositief waren voor SARS-CoV-2 in de uitgangssituatie was vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel dat is waargenomen bij de algemene populatie.

Deelnemers van 12 jaar en ouder – na een boosterdosis
Een subgroep van deelnemers van fase 2/3-onderzoek 2 met daarin 306 volwassenen van 18 tot 55 jaar oud, die de oorspronkelijke kuur van 2 doses Comirnaty hadden voltooid, kregen ongeveer 6 maanden (bereik van 4,8 tot 8,0 maanden) na toediening van dosis 2 een boosterdosis van Comirnaty. Voor deelnemers die een boosterdosis kregen, bedroeg de mediane follow-upperiode in het algemeen 8,3 maanden (bereik: 1,1 tot 8,5 maanden) en voor 301 deelnemers bedroeg de follow-upperiode ≥ 6 maanden na de boosterdosis tot de afsluitende datum (22 november 2021).

Het algemene veiligheidsprofiel voor de boosterdosis was vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel waargenomen na 2 doses. De meest frequent voorkomende bijwerkingen bij deelnemers van 18 tot 55 jaar oud waren injectieplaatspijn (> 80%), vermoeidheid (> 60%), hoofdpijn (> 40%), myalgie (> 30%), koude rillingen en artralgie (> 20%).

In onderzoek 4, een placebogecontroleerd boosteronderzoek, kregen deelnemers van 16 jaar en ouder die uit onderzoek 2 werden gerekruteerd ten minste 6 maanden na de tweede dosis Comirnaty een boosterdosis van Comirnaty (5.081 deelnemers) of placebo (5.044 deelnemers). Voor deelnemers die een boosterdosis kregen, bedroeg de mediane follow-upperiode in het algemeen 2,8 maanden (bereik: 0,3 tot 7,5 maanden) na de boosterdosis in de geblindeerde, placebogecontroleerde follow-upperiode tot de afsluitende datum (8 februari 2022). Van deze deelnemers werden 1.281 deelnemers (895 Comirnaty en 386 placebo) gevolgd gedurende ≥ 4 maanden na de boosterdosis van Comirnaty. Er werden geen nieuwe bijwerkingen van Comirnaty vastgesteld.

Een subgroep van deelnemers van fase 2/3-onderzoek 2 met daarin 825 adolescenten van 12 tot 15 jaar oud, die de oorspronkelijke kuur van 2 doses Comirnaty hadden voltooid, kregen ongeveer 11,2 maanden (bereik van 6,3 tot 20,1 maanden) na toediening van dosis 2 een boosterdosis van Comirnaty. Voor deelnemers die een boosterdosis kregen, bedroeg de mediane follow-upperiode in het algemeen 9,5 maanden (bereik: 1,5 tot 10,7 maanden) op basis van de gegevens tot en met de afsluitende datum (3 november 2022). Er werden geen nieuwe bijwerkingen van Comirnaty vastgesteld.

Boosterdosis na primaire vaccinatie met een ander goedgekeurd COVID-19-vaccin
In 5 onafhankelijke onderzoeken naar het gebruik van een boosterdosis van Comirnaty bij personen die de primaire vaccinatie hadden voltooid met een ander goedgekeurd COVID-19-vaccin (heterologe boosterdosis), werden geen nieuwe veiligheidsproblemen vastgesteld.

Voor Omicron aangepast Comirnaty
Kinderen van 5 tot en met 11 jaar (d.w.z. van 5 tot jonger dan 12 jaar) – na de boosterdosis (vierde dosis)
In een subgroep van onderzoek 6 (fase 3) kregen 113 deelnemers van 5 tot en met 11 jaar die 3 doses van Comirnaty hadden voltooid, een boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 microgram) 2,6 tot 8,5 maanden na toediening van dosis 3. Deelnemers die een boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 kregen, werden gedurende een mediane periode van ten minste 1,6 maanden gevolgd.

Het algemene veiligheidsprofiel voor de boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 was vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel waargenomen na 3 doses. De meest frequent voorkomende bijwerkingen bij deelnemers van 5 tot en met 11 jaar waren injectieplaatspijn (> 60%), vermoeidheid (> 40%), hoofdpijn (> 20%) en spierpijn (> 10%).

Deelnemers van 12 jaar en ouder – na een boosterdosis van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (vierde dosis)
In een subgroep van onderzoek 5 (fase 2/3) kregen 107 deelnemers van 12 tot en met 17 jaar, 313 deelnemers van 18 tot en met 55 jaar en 306 deelnemers van 56 jaar en ouder die 3 doses van Comirnaty hadden voltooid, een boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 microgram) 5,4 tot 16,9 maanden na toediening van dosis 3. Deelnemers die een boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 kregen, werden gedurende een mediane periode van ten minste 1,5 maanden gevolgd.

Het algemene veiligheidsprofiel voor de boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 was vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel waargenomen na 3 doses. De meest frequent voorkomende bijwerkingen bij deelnemers van 12 jaar en ouder waren injectieplaatspijn (> 60%), vermoeidheid (> 50%), hoofdpijn (> 40%), spierpijn (> 20%), koude rillingen (> 10%) en gewrichtspijn (> 10%).

Lijst in tabelvorm van bijwerkingen afkomstig van klinische onderzoeken met Comirnaty en Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 en van ervaring met Comirnaty na verlening van de handelsvergunning bij personen van 5 jaar en ouder

Bijwerkingen die zijn waargenomen tijdens klinische onderzoeken worden hieronder vermeld overeenkomstig de volgende frequentiecategorieën: zeer vaak (≥1/10), vaak (≥1/100, <1/10), soms (≥1/1.000, <1/100), zelden (≥1/10.000, <1/1.000), zeer zelden (<1/10.000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1. Bijwerkingen van Comirnaty en Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 in klinische onderzoeken en bij ervaring met Comirnaty na verlening van de handelsvergunning bij personen van 5 jaar en ouder

Systeem/orgaanklasse	**Frequentie**	**Bijwerkingen**
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Vaak	Lymfadenopathie[a]
Immuunsysteemaandoeningen	Soms	Overgevoeligheidsreacties (bijv. rash, pruritus, urticaria[b], angio-oedeem[b])
	Niet bekend	Anafylaxie
Voedings- en stofwisselings-stoornissen	Soms	Verminderde eetlust
Psychische stoornissen	Soms	Insomnia
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Hoofdpijn
	Soms	Duizeligheid[d]; lethargie
	Zelden	Acute perifere gelaatsparalyse[c]
	Niet bekend	Paresthesie[d]; hypo-esthesie[d]
Hartaandoeningen	Zeer zelden	Myocarditis[d]; pericarditis[d]
Maagdarmstelselaandoeningen	Zeer vaak	Diarree[d]
	Vaak	Nausea; braken[d]
Huid- en onderhuidaandoeningen	Soms	Hyperhidrose; nachtzweten
	Niet bekend	Erythema multiforme[d]
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Zeer vaak	Artralgie; myalgie
	Soms	Pijn in extremiteit[e]
Voortplantings-stelsel- en borstaandoeningen	Niet bekend	Hevige menstruele bloedingen[i]
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Injectieplaatspijn; vermoeidheid; koude rillingen; pyrexie[f]; zwelling van injectieplaats
	Vaak	Injectieplaatsroodheid[h]
	Soms	Asthenie; malaise; injectieplaats-pruritus
	Niet bekend	Uitgebreide zwelling van de gevaccineerde ledemaat[d]; zwelling van het gezicht[g]

a. Bij deelnemers van 5 jaar en ouder werd een hogere frequentie van lymfadenopathie gemeld na een boosterdosis (≤ 2,8%) dan na een primaire dosis (≤ 0,9%) van het vaccin.
b. De frequentiecategorie voor urticaria en angio-oedeem is ‘zelden’.
c. Gedurende de follow-upperiode voor de veiligheid van het klinische onderzoek tot 14 november 2020 is acute perifere gelaatsparalyse (of verlamming) gemeld door vier deelnemers in de groep met het COVID-19-mRNA-vaccin. De gelaatsparalyse startte op dag 37 na dosis 1 (die deelnemer kreeg dosis 2 niet) en op dag 3, 9 en 48 na dosis 2. Er zijn geen gevallen van acute perifere gelaatsparalyse (of verlamming) gemeld in de placebogroep.

d. Bijwerkingen vastgesteld na verlening van de handelsvergunning.
e. Verwijst naar de gevaccineerde arm.
f. Een hogere frequentie van pyrexie is waargenomen na de tweede dosis in vergelijking met de eerste dosis.
g. In de postmarketingfase is melding gemaakt van zwelling van het gezicht bij personen die het vaccin toegediend kregen die eerder huidvullers (‘fillers’) hebben gebruikt.
h. Injectieplaatsroodheid kwam met een hogere frequentie (zeer vaak) voor bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar.
i. De meeste gevallen bleken niet ernstig en tijdelijk van aard te zijn.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Myocarditis en pericarditis
Het verhoogde risico op myocarditis na vaccinatie met Comirnaty is het grootst bij jongens en jonge mannen (zie rubriek 4.4).

In twee grote Europese farmaco-epidemiologische studies werd het extra risico bij jongens en jonge mannen na de tweede dosis Comirnaty geraamd. Uit één studie bleek dat er bij mannen van 12-29 jaar in een periode van 7 dagen na de tweede dosis ongeveer 0,265 (95%-BI 0,255 - 0,275) meer gevallen van myocarditis per 10.000 personen optraden dan bij niet-blootgestelde personen. In een andere studie traden er bij mannen van 16-24 jaar in een periode van 28 dagen na de tweede dosis 0,56 (95%-BI 0,37 - 0,74) meer gevallen van myocarditis per 10.000 personen op dan bij niet-blootgestelde personen.

Beperkte gegevens duiden erop dat het risico op myocarditis en pericarditis na vaccinatie met Comirnaty bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar lager is dan bij de leeftijd van 12 tot en met 17 jaar.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico’s van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

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

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: vaccins, virale vaccins, ATC-code: J07BN01

Werkingsmechanisme

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

neutraliserende antistoffen als cellulaire immuunresponsen op het spike-(S)-antigeen, wat mogelijk bijdraagt tot de bescherming tegen COVID-19.

Werkzaamheid

Voor Omicron aangepast Comirnaty
Immunogeniciteit bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar (d.w.z. van 5 tot jonger dan 12 jaar) – na de boosterdosis (vierde dosis)
In een analyse van een subgroep van onderzoek 6 kregen 103 deelnemers van 5 tot en met 11 jaar die eerder een primaire reeks van 2 doses en een boosterdosis van Comirnaty hadden gekregen, een boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. De resultaten omvatten immunogeniciteitsgegevens van een vergelijkende subgroep met deelnemers van 5 tot en met 11 jaar in onderzoek 3 die 3 doses van Comirnaty kregen. Bij deelnemers van 5 tot en met 11 jaar die een vierde dosis van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 kregen en deelnemers van 5 tot en met 11 jaar die een derde dosis van Comirnaty kregen, was respectievelijk 57,3% en 58,4% positief voor SARS-CoV-2 bij de uitgangssituatie.

De immuunrespons 1 maand na een boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 induceerde doorgaans vergelijkbare, met de voor Omicron BA.4/BA.5 specifieke neutraliserende titers, vergeleken met de titers in de vergelijkende groep die 3 doses van Comirnaty kreeg. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 leidde ook tot vergelijkbare, voor de referentiestam specifieke titers, vergeleken met de titers in de vergelijkende groep.

De immunogeniciteitsresultaten van het vaccin na een boosterdosis bij deelnemers van 5 tot en met 11 jaar worden in tabel 2 gegeven.

Tabel 2. Onderzoek 6 – geometrisch gemiddelde ratio en geometrisch gemiddelde titers – deelnemers met of zonder bewijs van SARS-CoV-2-infectie – 5 tot en met 11 jaar oud – evalueerbare immunogeniciteitspopulatie

Neutralisatie-test voor SARS-CoV-2	Tijdpunt voor bloed-afname[a]	Vaccingroep (zoals toegewezen/gerandomiseerd)				
		Onderzoek 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5) 10 microgram Dosis 4 en 1 maand na dosis 4		Onderzoek 3 Comirnaty 10 microgram Dosis 3 en 1 maand na dosis 3		Onderzoek 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5)/Comirnaty 10 microgram
		n[b]	GMT[c] (95%-BI[c])	n[b]	GMT[c] (95%-BI[c])	GMR[d] (95%-BI[d])
Omicron BA.4-5 –– NT50 (titer)[e]	Vóór vaccinatie	102	488,3 (361,9; 658,8)	112	248,3 (187,2; 329,5)	-
	1 maand	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)
Referentiestam –– NT50 (titer)[e]	Vóór vaccinatie	102	2.904,0 (2.372,6; 3.554,5)	113	1.323,1 (1.055,7; 1.658,2)	-
	1 maand	102	8.245,9 (7.108,9; 9.564,9)	113	7.235,1 (6.331,5; 8.267,8)	-

Afkortingen: BI = betrouwbaarheidsinterval; GMR = geometrisch gemiddelde ratio; GMT = geometrisch gemiddelde titer; LLOQ = *lower limit of quantitation* (onderste grens van kwantificatie); LS = *least squares* (kleinste kwadraten); N-bindend = nucleoproteïnebindend voor SARS-CoV-2; NT50 = 50% neutraliserende titer; SARS-CoV-2 = *severe acute respiratory syndrome*-coronavirus 2.

a. In het protocol gespecificeerd tijdpunt voor bloedafname.
b. n = aantal deelnemers met geldige en vastgestelde testresultaten voor de gespecificeerde test bij het vermelde tijdpunt voor bloedafname.
c. GMT's en 2-zijdige 95%-BI's zijn berekend door middel van de machtsverheffing van de gemiddelde logaritme van de titers en de overeenkomstige BI's (gebaseerd op de t-distributie van Student). Testresultaten lager dan de LLOQ werden vastgelegd op 0,5 × LLOQ.
d. GMR's en 2-zijdige 95%-BI's zijn berekend door middel van machtsverheffing van het verschil van LS-gemiddelden voor de test en de overeenkomstige BI's op basis van de analyse van logaritmisch

getransformeerde testresultaten met gebruikmaking van een model van lineaire regressie met logaritmisch getransformeerde neutraliserende titers in de uitgangssituatie, infectiestatus na de uitgangssituatie en vaccingroep als covariabelen.

e. NT50 voor SARS-CoV-2 zijn bepaald met gebruikmaking van een gevalideerd testplatform met 384 wells (oorspronkelijke stam [USA-WA1/2020, geïsoleerd in januari 2020] en Omicron B.1.1.529 subvariant BA.4/BA.5).

Immunogeniciteit bij deelnemers van 12 jaar en ouder – na de boosterdosis (vierde dosis)
In een analyse van een subgroep van onderzoek 5 kregen 105 deelnemers van 12 tot en met 17 jaar, 297 deelnemers van 18 tot en met 55 jaar en 286 deelnemers van 56 jaar en ouder die eerder een primaire reeks van 2 doses en een boosterdosis van Comirnaty hadden gekregen, een boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. Bij deelnemers van 12 tot en met 17 jaar, 18 tot en met 55 jaar en 56 jaar en ouder was respectievelijk 75,2%, 71,7% en 61,5% positief voor SARS-CoV-2 bij de uitgangssituatie.

Analyses van 50% neutraliserende antistoftiters (NT50) tegen Omicron BA.4-5 en tegen een referentiestam bij deelnemers van 56 jaar en ouder die een boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 kregen in onderzoek 5, vergeleken met een subgroep van deelnemers van onderzoek 4 die een boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty kregen, toonden superioriteit aan van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 ten opzichte van Comirnaty op basis van geometrisch gemiddelde ratio (GMR), niet-inferioriteit op basis van verschil in percentages voor serologische respons met betrekking tot een respons tegen Omicron BA.4-5 en niet-inferioriteit van immuunrespons tegen de referentiestam op basis van GMR (tabel 3).

Analyses van NT50 tegen Omicron BA.4/BA.5 bij deelnemers van 18 tot en met 55 jaar, vergeleken met deelnemers van 56 jaar en ouder, die een boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 kregen in onderzoek 5 toonden niet-inferioriteit aan van respons tegen Omicron BA.4-5 bij deelnemers van 18 tot en met 55 jaar, vergeleken met deelnemers van 56 jaar en ouder, voor zowel GMR als verschil in percentages voor serologische respons (tabel 3).

Het onderzoek beoordeelde ook het niveau van NT50 van de stam tegen Omicron BA.4-5 SARS-CoV-2 en de referentiestam vóór vaccinatie en 1 maand na vaccinatie bij deelnemers die een boosterdosis (vierde dosis) kregen (tabel 4).

Tabel 3. GMT's (NT50) voor SARS-CoV-2 en verschil in percentages van deelnemers met serologische respons 1 maand na de vaccinatiekuur – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 van onderzoek 5 en Comirnaty van subgroep van onderzoek 4 – deelnemers met en zonder bewijs van SARS-CoV-2-infectie – evalueerbare immunogeniciteitspopulatie

GMT's (NT50) voor SARS-CoV-2 1 maand na de vaccinatiekuur								
	Onderzoek 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				**Subgroep van onderzoek 4 Comirnaty**		**Vergelijking leeftijdsgroep**	**Vergelijking vaccingroep**
	18 tot en met 55 jaar		**56 jaar en ouder**		**56 jaar en ouder**		**Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 18 tot en met 55 jaar/≥ 56 jaar**	**≥ 56 jaar Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 /Comirnaty**
Neutralisatietest voor SARS-CoV-2	**n[a]**	**GMT[c] (95%-BI[c])**	**n[a]**	**GMT[b] (95%-BI[b])**	**n[a]**	**GMT[b] (95%-BI[b])**	**GMR[c] (95%-BI[c])**	**GMR[c] (95%-BI[c])**
Omicron BA.4-5 - NT50 (titer)[d]	297	4.455,9 (3.851,7; 5.154,8)	284	4.158,1 (3.554,8; 4.863,8)	282	938,9 (802,3; 1.098,8)	0,98 (0,83; 1,16)[e]	2,91 (2,45; 3,44)[f]
Referentiestam – NT50 (titer)[d]	-	-	286	16.250,1 (14.499,2; 18.212,4)	289	10.415,5 (9.366,7; 11.581,8)	-	1,38 (1,22; 1,56)[g]
Verschil in percentages van deelnemers met serologische respons 1 maand na de vaccinatiekuur								
	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				**Subgroep van onderzoek 4 Comirnaty**		**Vergelijking leeftijdsgroep**	**Vergelijking vaccingroep ≥ 56 jaar**
	18 tot en met 55 jaar		**56 jaar en ouder**		**56 jaar en ouder**		**Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 18 tot en met 55 jaar/≥ 56 jaar**	**Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 /Comirnaty**
Neutralisatietest voor SARS-CoV-2	**N[h]**	**n[i] (%) (95%-BI[k])**	**N[h]**	**n[i] (%) (95%-BI[k])**	**N[h]**	**n[i] (%) (95%-BI[j])**	**Verschil[k] (95%-BI[l])**	**Verschil[k] (95%-BI[l])**
Omicron BA.4-5 - NT50 (titer)[d]	294	180 (61,2) (55,4; 66,8)	282	188 (66,7) (60,8; 72,1)	273	127 (46,5) (40,5; 52,6)	-3,03 (-9,68; 3,63)[m]	26,77 (19,59; 33,95)[n]

Afkortingen: BI = betrouwbaarheidsinterval; GMR = geometrisch gemiddelde ratio; GMT = geometrisch gemiddelde titer; LLOQ = lower limit of quantitation (onderste grens van kwantificatie); LS = least squares (kleinste kwadraten); NT50 = 50% neutraliserende titer; SARS-CoV-2 = severe acute respiratory syndrome-coronavirus 2.

Opmerking: Serologische respons wordt gedefinieerd als het bereiken van een ≥ 4-voudige stijging ten opzichte van de uitgangssituatie. Als de meting in de uitgangssituatie lager is dan de LLOQ, wordt een testresultaat van ≥ 4 × LLOQ na vaccinatie beschouwd als een serologische respons

a. n = aantal deelnemers met geldige en vastgestelde testresultaten voor de gespecificeerde test bij het vermelde tijdpunt voor bloedafname.
b. GMT's en 2-zijdige 95%-BI's zijn berekend door middel van de machtsverheffing van de gemiddelde logaritme van de titers en de overeenkomstige BI's (gebaseerd op de t-distributie van Student). Testresultaten lager dan de LLOQ werden vastgelegd op 0,5 × LLOQ.
c. GMR's en 2-zijdige 95%-BI's zijn berekend door middel van machtsverheffing van het verschil van LS-gemiddelden en de overeenkomstige BI's op basis van de analyse van logaritmisch getransformeerde neutraliserende titers met gebruikmaking van een model van lineaire regressie met de termen neutraliserende titer in de uitgangssituatie (logaritmische schaal) en vaccingroep of leeftijdsgroep.

d. NT50 voor SARS-CoV-2 zijn bepaald met gebruikmaking van een gevalideerd testplatform met 384 wells (oorspronkelijke stam [USA-WA1/2020, geïsoleerd in januari 2020] en Omicron B.1.1.529 subvariant BA.4/BA.5).
e. Niet-inferioriteit wordt verklaard als de onderste grens van het 2-zijdige 95%-BI voor de GMR groter is dan 0,67.
f. Superioriteit wordt verklaard als de onderste grens van het 2-zijdige 95%-BI voor de GMR groter is dan 1.
g. Niet-inferioriteit wordt verklaard als de onderste grens van het 2-zijdige 95%-BI voor de GMR groter is dan 0,67 en de puntschatting van de GMR ≥ 0,8 is.
h. N = aantal deelnemers met geldige en vastgestelde testresultaten voor de gespecificeerde test op zowel het tijdpunt vóór vaccinatie als het vermelde tijdpunt voor bloedafname. Deze waarde is de noemer voor de procentuele berekening.
i. n = aantal deelnemers met serologische respons voor de vermelde test op het vermelde tijdpunt voor bloedafname.
j. Exact 2-zijdig BI, gebaseerd op de Clopper-Pearson-methode.
k. Verschil in aantallen, uitgedrukt in procenten.
l. 2-zijdig BI gebaseerd op de Miettinen-Nurminen-methode, gestratificeerd volgens categorie van neutraliserende titer bij de uitgangssituatie (< mediaan, ≥ mediaan) voor het verschil in aantallen. De mediaan van neutraliserende titers bij de uitgangssituatie werd berekend op basis van de gebundelde gegevens in 2 vergelijkende groepen.
m. Niet-inferioriteit wordt verklaard als de onderste grens van het 2-zijdige 95%-BI voor het verschil in percentages van deelnemers met serologische respons >- 10% is.
n. Niet-inferioriteit wordt verklaard als de onderste grens van het 2-zijdige 95%-BI voor het verschil in percentages van deelnemers met serologische respons >- 5% is.

Tabel 4. Geometrisch gemiddelde titers – subgroepen met Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 van onderzoek 5 – vóór en 1 maand na een boosterdosis (vierde dosis) – deelnemers van 12 jaar en ouder – met of zonder bewijs van infectie – evalueerbare immunogeniciteitspopulatie

Neutralisatietest voor SARS-CoV-2	**Tijdpunt voor bloedafname**	**Comirnaty Original/Omicron BA.4-5**					
		12 tot en met 17 jaar		**18 tot en met 55 jaar**		**56 jaar en ouder**	
		n[b]	**GMT[c] (95%-BI[c])**	**n[b]**	**GMT[c] (95%-BI[c])**	**n[b]**	**GMT[c] (95%-BI[c])**
Omicron BA.4-5 - NT50 (titer)[d]	Vóór vaccinatie	104	1.105,8 (835,1; 1.464,3)	294	569,6 (471,4; 688,2)	284	458,2 (365,2; 574,8)
	1 maand	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)
Referentiestam – NT50 (titer)[d]	Vóór vaccinatie	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 maand	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)

Afkortingen: BI = betrouwbaarheidsinterval; GMT = geometrisch gemiddelde titer; LLOQ = *lower limit of quantitation* (onderste grens van kwantificatie); NT50 = 50% neutraliserende titer; SARS-CoV-2 = *severe acute respiratory syndrome*-coronavirus 2.

a. In het protocol gespecificeerd tijdpunt voor bloedafname.
b. n = aantal deelnemers met geldige en vastgestelde testresultaten voor de gespecificeerde test bij het vermelde tijdpunt voor bloedafname.
c. GMT's en 2-zijdige 95%-BI's zijn berekend door middel van de machtsverheffing van de gemiddelde logaritme van de titers en de overeenkomstige BI's (gebaseerd op de t-distributie van Student). Testresultaten lager dan de LLOQ werden vastgelegd op 0,5 × LLOQ.
d. NT50 voor SARS-CoV-2 zijn bepaald met gebruikmaking van een gevalideerd testplatform met 384 wells (oorspronkelijke stam [USA-WA1/2020, geïsoleerd in januari 2020] en Omicron B.1.1.529 subvariant BA.4-5).

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

Werkzaamheid bij deelnemers van 16 jaar en ouder – na 2 doses
In het fase 2/3-deel van onderzoek 2 werden, op basis van gegevens die zijn verzameld tot en met 14 november 2020, ongeveer 44.000 deelnemers in gelijke mate gerandomiseerd; ze moesten 2 doses van het aanvankelijk goedgekeurde COVID-19-mRNA-vaccin of een placebo krijgen. De werkzaamheidsanalyses omvatten deelnemers die hun tweede vaccinatie binnen 19 tot 42 dagen na hun eerste vaccinatie kregen. De meerderheid (93,1%) van de gevaccineerden kreeg de tweede dosis 19 dagen tot 23 dagen na dosis 1. Volgens de planning worden de deelnemers gedurende maximaal 24 maanden na dosis 2 gevolgd, voor beoordelingen van de veiligheid en werkzaamheid tegen COVID-19. In het klinische onderzoek moesten de deelnemers een minimale tussenperiode van 14 dagen vóór en na toediening van een influenzavaccin in acht nemen om ofwel placebo of het COVID-19-mRNA-vaccin te krijgen. In het klinische onderzoek moesten de deelnemers een minimale tussenperiode van 60 dagen vóór en na ontvangst van bloed-/plasmaproducten of immunoglobulinen in acht nemen gedurende het gehele onderzoek en tot voltooiing ervan om ofwel placebo of het COVID-19-mRNA-vaccin te krijgen.

De populatie voor de analyse van het primaire werkzaamheidseindpunt bestond uit 36.621 deelnemers van 12 jaar en ouder (18.242 in de groep met het COVID-19-mRNA-vaccin en 18.379 in de placebogroep) voor wie er geen bewijzen waren voor een eerdere infectie met SARS-CoV-2 tot en met 7 dagen na de tweede dosis. Verder waren 134 deelnemers 16 tot en met 17 jaar oud (66 in de groep met het COVID-19-mRNA-vaccin en 68 in de placebogroep) en waren 1.616 deelnemers 75 jaar en ouder (804 in de groep met het COVID-19-mRNA-vaccin en 812 in de placebogroep).

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

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

Informatie over de werkzaamheid van het vaccin wordt gegeven in tabel 5.

Tabel 5. Werkzaamheid van het vaccin – eerste optreden van COVID-19 vanaf 7 dagen na dosis 2, volgens leeftijdssubgroep – deelnemers zonder bewijs van infectie vóór 7 dagen na dosis 2 – evalueerbare populatie voor werkzaamheid (7 dagen)

Eerste optreden van COVID-19 vanaf 7 dagen na dosis 2 bij deelnemers zonder bewijs van eerdere SARS-CoV-2-infectie*			
Subgroep	**COVID-19-mRNA-vaccin Na = 18.198 Gevallen n1b Bewakingsperiodec (n2d)**	**Placebo Na = 18.325 Gevallen n1b Bewakingsperiodec (n2d)**	**Werkzaamheid van vaccin % (95%-BI)e**
Alle deelnemers	8 2,214 (17.411)	162 2,222 (17.511)	95,0 (90,0; 97,9)
16 tot en met 64 jaar	7 1,706 (13.549)	143 1,710 (13.618)	95,1 (89,6; 98,1)
65 jaar en ouder	1 0,508 (3.848)	19 0,511 (3.880)	94,7 (66,7; 99,9)
65 tot en met 74 jaar	1 0,406 (3.074)	14 0,406 (3.095)	92,9 (53,1; 99,8)
75 jaar en ouder	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1; 100,0)

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

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

a. N = aantal deelnemers in de gespecificeerde groep.
b. n1 = aantal deelnemers die voldoen aan de definitie voor het eindpunt.
c. Totale bewakingsperiode in 1.000 persoonsjaren voor het gegeven eindpunt voor alle deelnemers binnen elke groep die risico lopen op het eindpunt. De periode voor het verzamelen van gevallen van COVID-19 loopt vanaf 7 dagen na dosis 2 tot het einde van de bewakingsperiode.
d. n2 = aantal deelnemers die risico lopen op het eindpunt.
e. Het tweezijdige betrouwbaarheidsinterval (BI) voor de werkzaamheid van het vaccin is afgeleid op basis van de voor de bewakingsperiode aangepaste Clopper-Pearson-methode. BI niet aangepast voor multipliciteit.

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

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

Bijgewerkte analyses van de werkzaamheid zijn uitgevoerd met aanvullende, bevestigde gevallen van COVID-19 die zijn verzameld tijdens de geblindeerde, placebogecontroleerde follow-up; ze geven bij de populatie voor de werkzaamheid een periode tot 6 maanden na dosis 2 weer.

De bijgewerkte informatie over de werkzaamheid van het vaccin wordt gegeven in tabel 6.

Tabel 6. Werkzaamheid van het vaccin – eerste optreden van COVID-19 vanaf 7 dagen na dosis 2, volgens leeftijdssubgroep – deelnemers zonder bewijs van eerdere SARS-CoV-2-infectie* vóór 7 dagen na dosis 2 – evalueerbare populatie voor werkzaamheid (7 dagen) tijdens de placebogecontroleerde follow-upperiode

Subgroep	COVID-19-mRNA-vaccin Na = 20.998 Gevallen n1b Bewakingsperiodec (n2d)	Placebo Na = 21.096 Gevallen n1b Bewakingsperiodec (n2d)	Werkzaamheid van vaccin % (95%-BIe)
Alle deelnemers[f]	77 6,247 (20.712)	850 6,003 (20.713)	91,3 (89,0; 93,2)
16 tot en met 64 jaar	70 4,859 (15.519)	710 4,654 (15.515)	90,6 (87,9; 92,7)
65 jaar en ouder	7 1,233 (4.192)	124 1,202 (4.226)	94,5 (88,3; 97,8)
65 tot en met 74 jaar	6 0,994 (3.350)	98 0,966 (3.379)	94,1 (86,6; 97,9)
75 jaar en ouder	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

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

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

a. N = aantal deelnemers in de gespecificeerde groep.
b. n1 = aantal deelnemers die voldoen aan de definitie voor het eindpunt.
c. Totale bewakingsperiode in 1.000 persoonsjaren voor het gegeven eindpunt voor alle deelnemers binnen elke groep die risico lopen op het eindpunt. De periode voor het verzamelen van gevallen van COVID-19 loopt vanaf 7 dagen na dosis 2 tot het einde van de bewakingsperiode.
d. n2 = aantal deelnemers die risico lopen op het eindpunt.
e. Het tweezijdige 95%-betrouwbaarheidsinterval (BI) voor de werkzaamheid van het vaccin is afgeleid op basis van de voor de bewakingsperiode aangepaste Clopper-Pearson-methode.
f. Omvatte bevestigde gevallen bij deelnemers van 12 tot en met 15 jaar: 0 in de groep met het COVID-19-mRNA-vaccin; 16 in de placebogroep.

In de periode waarin de variant van het Wuhan-/wildtype en de alfa-variant de belangrijkste stammen waren die circuleerden, bedroeg in de bijgewerkte werkzaamheidsanalyse de werkzaamheid van het COVID-19-mRNA-vaccin voor preventie van het eerste optreden van COVID-19 vanaf 7 dagen na dosis 2, vergeleken met placebo, 91,1% (95%-BI van 88,8% tot 93,0%) bij deelnemers in de evalueerbare populatie voor de werkzaamheid met of zonder bewijs van eerdere infectie met SARS-CoV-2.

Bovendien toonden de bijgewerkte werkzaamheidsanalyses volgens subgroep vergelijkbare puntschattingen voor de werkzaamheid aan voor alle groepen van geslacht, etnische afkomst, geografie en deelnemers met medische comorbiditeiten en obesitas die gepaard gaan met een hoog risico op ernstige COVID-19.

Werkzaamheid tegen ernstige COVID-19
Bijgewerkte werkzaamheidsanalyses van secundaire werkzaamheidseindpunten ondersteunden het voordeel van het COVID-19-mRNA-vaccin voor preventie van ernstige COVID-19.

Vanaf 13 maart 2021 wordt werkzaamheid van het vaccin tegen ernstige COVID-19 uitsluitend gegeven voor deelnemers met of zonder eerdere infectie met SARS-CoV-2 (tabel 7), omdat het aantal gevallen van COVID-19 bij deelnemers zonder eerdere infectie met SARS-CoV-2 hetzelfde was als

dat bij deelnemers met of zonder eerdere infectie met SARS-CoV-2 bij zowel de groep met het COVID-19-mRNA-vaccin als de placebogroep.

Tabel 7. Werkzaamheid van het vaccin – eerste optreden van ernstige COVID-19 bij deelnemers met of zonder eerdere SARS-CoV-2-infectie volgens definitie van de Food and Drug Administration (FDA)* na dosis 1 of vanaf 7 dagen na dosis 2 in de placebogecontroleerde follow-up

	COVID-19-mRNA-vaccin Gevallen n1[a] Bewakingsperiode (n2[b])	**Placebo Gevallen n1[a] Bewakingsperiode (n2[b])**	**Werkzaamheid van vaccin % (95%-BI[c])**
Na dosis 1[d]	1 8,439[e] (22.505)	30 8,288[e] (22.435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 dagen na dosis 2[f]	1 6,522[g] (21.649)	21 6,404[g] (21.730)	95,3 (70,9; 99,9)

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

* Ernstige ziekte van COVID-19 zoals gedefinieerd door de FDA is bevestigde COVID-19 en aanwezigheid van ten minste 1 van de volgende:

- klinische tekenen in rusttoestand die duiden op een ernstige systemische ziekte (ademhalingsritme ≥ 30 ademhalingen per minuut, hartslag ≥ 125 slagen per minuut, zuurstofsaturatie ≤ 93% bij kamerlucht op zeeniveau, of verhouding van partiële druk van arteriële zuurstof ten opzichte van fractionele geïnspireerde zuurstof < 300 mmHg);
- ademhalingsfalen (gedefinieerd als noodzaak van high-flow zuurstof, niet-invasieve beademing, kunstmatige beademing of extracorporele membraanoxygenatie [ECMO]);
- bewijs van shock (systolische bloeddruk < 90 mmHg, diastolische bloeddruk < 60 mmHg of noodzaak van vasopressoren);
- significante acute nier-, lever- of neurologische disfunctie;
- opname op een intensivecareafdeling;
- overlijden.

a. n1 = aantal deelnemers die voldoen aan de definitie voor het eindpunt.
b. n2 = aantal deelnemers die risico lopen op het eindpunt.
c. Het tweezijdige betrouwbaarheidsinterval (BI) voor de werkzaamheid van het vaccin is afgeleid op basis van de voor de bewakingsperiode aangepaste Clopper-Pearson-methode.
d. Werkzaamheid beoordeeld op basis van de gehele beschikbare populatie voor de werkzaamheid van dosis 1 (aangepaste *intention-to-treat*) die bestond uit alle gerandomiseerde deelnemers die ten minste 1 dosis van het onderzoeksmiddel hadden gekregen.
e. Totale bewakingsperiode in 1.000 persoonsjaren voor het gegeven eindpunt voor alle deelnemers binnen elke groep die risico lopen op het eindpunt. De periode voor het verzamelen van gevallen van COVID-19 loopt vanaf dosis 1 tot het einde van de bewakingsperiode.
f. Werkzaamheid beoordeeld op basis van de evalueerbare populatie voor de werkzaamheid (7 dagen) die bestond uit alle in aanmerking komende, gerandomiseerde deelnemers die alle doses van het onderzoeksmiddel hadden gekregen, zoals gerandomiseerd binnen de vooraf vastgelegde marge, en die volgens de clinicus geen andere belangrijke afwijkingen van het protocol hadden.
g. Totale bewakingsperiode in 1.000 persoonsjaren voor het gegeven eindpunt voor alle deelnemers binnen elke groep die risico lopen op het eindpunt. De periode voor het verzamelen van gevallen van COVID-19 loopt vanaf 7 dagen na dosis 2 tot het einde van de bewakingsperiode.

Werkzaamheid en immunogeniciteit bij adolescenten van 12 tot 15 jaar – na 2 doses

In een initiële analyse van onderzoek 2 bij adolescenten van 12 tot 15 jaar (met een mediane follow-upduur van > 2 maanden na dosis 2) zonder bewijs van eerdere infectie waren er geen gevallen bij de 1.005 deelnemers die het vaccin kregen en waren er 16 gevallen van de 978 die placebo kregen. De puntschatting voor de werkzaamheid is 100% (95%-betrouwbaarheidsinterval 75,3; 100,0). Bij deelnemers met of zonder bewijs van eerdere infectie waren er 0 gevallen bij de 1.119 die het vaccin kregen en 18 gevallen bij de 1.110 deelnemers die placebo kregen. Ook dit duidt erop dat de puntschatting voor de werkzaamheid 100% is (95%-betrouwbaarheidsinterval 78,1; 100,0).

De bijgewerkte werkzaamheidsanalyses werden uitgevoerd met aanvullende bevestigde COVID-19-gevallen die waren ontstaan tijdens de geblindeerde, placebogecontroleerde follow-upperiode die liep tot 6 maanden na dosis 2, in de werkzaamheidspopulatie.

In de bijgewerkte werkzaamheidsanalyse van onderzoek 2, bij adolescenten van 12 tot en met 15 jaar zonder tekenen van eerdere infectie, kwamen geen gevallen voor onder de 1.057 deelnemers die het vaccin hadden gekregen en 28 gevallen onder de 1.030 die placebo hadden gekregen. De puntschatting voor de werkzaamheid is 100% (95%-betrouwbaarheidsinterval 86,8; 100,0) in de periode waarin de alfa-variant de belangrijkste stam was die circuleerde. Bij deelnemers met of zonder tekenen van eerdere infectie kwamen 0 gevallen voor onder de 1.119 deelnemers die het vaccin hadden gekregen en 30 gevallen onder de 1.109 deelnemers die placebo hadden gekregen. Dit geeft ook aan dat de puntschatting voor de werkzaamheid 100% is (95%-betrouwbaarheidsinterval 87,5; 100,0).

In onderzoek 2 werd 1 maand na dosis 2 een analyse van neutraliserende titers voor SARS-CoV-2 uitgevoerd bij een willekeurig geselecteerde subgroep van deelnemers voor wie er geen serologisch of virologisch bewijs was van een doorgemaakte SARS-CoV-2-infectie tot en met 1 maand na dosis 2, waarbij de respons bij adolescenten van 12 tot 15 jaar oud (n = 190) werd vergeleken met de respons bij deelnemers van 16 tot 25 jaar oud (n = 170).

De verhouding van de geometrisch gemiddelde titers (GMT) bij de leeftijdsgroep van 12 tot 15 jaar tot de leeftijdsgroep van 16 tot 25 jaar was 1,76, met een 2-zijdig 95%-BI van 1,47 tot 2,10. Daarom is voldaan aan het criterium van de 1,5-voudige niet-inferioriteit aangezien de onderste grens van het 2-zijdig 95%-BI voor de geometrisch gemiddelde ratio (GMR) > 0,67 was.

Werkzaamheid en immunogeniciteit bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar (d.w.z. van 5 tot jonger dan 12 jaar) – na 2 doses
Onderzoek 3 is een fase 1/2/3-onderzoek dat bestond uit een open-label, dosisbepalend deel voor het vaccin (fase 1) en een multicenter, multinationaal, gerandomiseerd, placebogecontroleerd (met fysiologische zoutoplossing), waarnemergeblindeerd deel naar de werkzaamheid (fase 2/3) waarin deelnemers van 5 tot en met 11 jaar werden opgenomen. De meerderheid (94,4%) van de deelnemers die gerandomiseerd werden naar ontvangst van het vaccin, ontving de tweede dosis 19 dagen tot 23 dagen na dosis 1.

Initiële beschrijvende werkzaamheidsresultaten van het vaccin bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar zonder bewijs van eerdere infectie met SARS-CoV-2 worden gegeven in tabel 8. Bij deelnemers met bewijs van eerdere infectie met SARS-CoV-2 zijn er geen gevallen van COVID-19 waargenomen in de vaccingroep of in de placebogroep.

Tabel 8. Werkzaamheid van het vaccin – eerste optreden van COVID-19 vanaf 7 dagen na dosis 2: zonder bewijs van infectie vóór 7 dagen na dosis 2 – fase 2/3 –evalueerbare populatie van kinderen van 5 tot en met 11 jaar voor werkzaamheid

Eerste optreden van COVID-19 vanaf 7 dagen na dosis 2 bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar zonder bewijs van eerdere infectie met SARS-CoV-2*			
	COVID-19-mRNA-vaccin 10 microgram/dosis Na = 1.305 Gevallen n1b Bewakingsperiodec (n2d)	**Placebo Na = 663 Gevallen n1b Bewakingsperiodec (n2d)**	**Werkzaamheid van vaccin % (95%-BI)**
Kinderen van 5 tot en met 11 jaar	3 0,322 (1.273)	16 0,159 (637)	90,7 (67,7; 98,3)

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

* Deelnemers die geen bewijs van een eerdere SARS-CoV-2-infectie hadden (d.w.z. [serum-]negatief voor N-bindende antistof bij bezoek 1 en SARS-CoV-2 niet gedetecteerd met behulp van NAAT [neusswab] bij bezoek 1 en 2) en een negatieve NAAT (neusswab) hadden bij een ongepland bezoek vóór 7 dagen na dosis 2, werden in de analyse opgenomen.
a. N = aantal deelnemers in de gespecificeerde groep.
b. n1 = aantal deelnemers die voldoen aan de definitie voor het eindpunt.
c. Totale bewakingsperiode in 1.000 persoonsjaren voor het gegeven eindpunt voor alle deelnemers binnen elke groep die risico lopen op het eindpunt. De periode voor het verzamelen van gevallen van COVID-19 loopt vanaf 7 dagen na dosis 2 tot het einde van de bewakingsperiode.
d. n2 = aantal deelnemers die risico lopen op het eindpunt.

Een vooraf gespecificeerde, door hypothese gestuurde analyse van de werkzaamheid is uitgevoerd met aanvullende, bevestigde gevallen van COVID-19 die zijn verzameld tijdens de geblindeerde, placebogecontroleerde follow-up; ze geven bij de populatie voor de werkzaamheid een periode tot 6 maanden na dosis 2 weer.

In de werkzaamheidsanalyse van onderzoek 3, bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar zonder tekenen van eerdere infectie, waren er 10 gevallen onder de 2.703 deelnemers die het vaccin hadden gekregen en 42 gevallen onder de 1.348 die placebo hadden gekregen. De puntschatting voor de werkzaamheid is 88,2% (95%-betrouwbaarheidsinterval 76,2; 94,7) in de periode waarin de delta-variant de belangrijkste stam was die circuleerde. Bij deelnemers met of zonder tekenen van eerdere infectie waren er 12 gevallen onder de 3.018 deelnemers die het vaccin hadden gekregen en 42 gevallen onder de 1.511 deelnemers die placebo hadden gekregen. De puntschatting voor de werkzaamheid is 85,7% (95%-betrouwbaarheidsinterval 72,4; 93,2).

In onderzoek 3 toonde een analyse van 50% neutraliserende titers (NT50) voor SARS-CoV-2 1 maand na dosis 2 bij een willekeurig geselecteerde subgroep van deelnemers effectiviteit aan door immuunoverbrugging van immuunresponsen. Daarbij werden kinderen van 5 tot en met 11 jaar (d.w.z. van 5 tot jonger dan 12 jaar) in het fase 2/3-gedeelte van onderzoek 3 vergeleken met deelnemers van 16 tot 25 jaar in het fase 2/3-deel van onderzoek 2 voor wie er geen serologisch of virologisch bewijs was van een doorgemaakte SARS-CoV-2-infectie tot en met 1 maand na dosis 2, waarbij voldaan werd aan de vooraf gespecificeerde criteria voor immuunoverbrugging voor zowel geometrisch gemiddelde ratio (GMR) als verschil in serologische respons. De serologische respons werd gedefinieerd als het bereiken van een ten minste 4-voudige stijging van NT50 voor SARS-CoV-2 ten opzichte van de uitgangssituatie (vóór dosis 1).

De GMR van de NT50 voor SARS-CoV-2 1 maand na dosis 2 bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar (d.w.z. van 5 tot jonger dan 12 jaar) ten opzichte van die bij jongvolwassenen van 16 tot 25 jaar was 1,04 (2-zijdig 95%-BI: 0,93; 1,18). Bij deelnemers zonder bewijs van eerdere infectie met SARS-CoV-2 tot 1 maand na dosis 2 had 99,2% van de kinderen van 5 tot en met 11 jaar en 99,2% van de deelnemers van 16 tot 25 jaar 1 maand na dosis 2 een serologische respons. Het verschil in percentages van deelnemers met een serologische respons tussen de 2 leeftijdsgroepen (kinderen – jongvolwassenen) was 0,0% (2-zijdig 95%-BI: -2,0%; 2,2%). Deze informatie wordt gegeven in tabel 9.

Tabel 9. Samenvatting van geometrisch gemiddelde ratio voor 50% neutraliserende titer en verschil in percentages van deelnemers met serologische respons – vergelijking van kinderen van 5 tot en met 11 jaar (onderzoek 3) met deelnemers van 16 tot 25 jaar (onderzoek 2) – deelnemers zonder bewijs van infectie tot 1 maand na dosis 2 – subgroep met immuunoverbrugging – fase 2/3 – evalueerbare populatie voor immunogeniciteit

		COVID-19-mRNA-vaccin			
		10 microgram/dosis 5 tot 11 jaar N[a] = 264	30 microgram/dosis 16 tot 25 jaar N[a] = 253	5 tot en met 11 jaar/ 16 tot 25 jaar	
	Tijdpunt[b]	GMT[c] (95%-BI[c])	GMT[c] (95%-BI[c])	GMR[d] (95%-BI[d])	Doelstelling bereikt voor immuun-overbrugging[e] (J/N)
Geometrisch gemiddelde voor 50% neutralise-rende titer[f] (GMT[c])	1 maand na dosis 2	1.197,6 (1.106,1; 1.296,6)	1.146,5 (1.045,5; 1.257,2)	1,04 (0,93; 1,18)	J
	Tijdpunt[b]	n[g] (%) (95%-BI[h])	n[g] (%) (95%-BI[h])	Verschil %[i] (95%-BI[j])	Doelstelling bereikt voor immuun-overbrugging[k] (J/N)
Percentage serologische respons (%) voor 50% neutralise-rende titer[f]	1 maand na dosis 2	262 (99,2) (97,3; 99,9)	251 (99,2) (97,2; 99,9)	0,0 (-2,0; 2,2)	J

Afkortingen: BI = betrouwbaarheidsinterval; GMR = geometrisch gemiddelde ratio; GMT = geometrisch gemiddelde titer; LLOQ = *lower limit of quantitation* (onderste grens van kwantificatie); NAAT = nucleïnezuuramplificatietest; NT50 = 50% neutraliserende titer; SARS-CoV-2 = *severe acute respiratory syndrome*-coronavirus 2.

Opmerking: Deelnemers die geen serologisch of virologisch bewijs (tot 1 maand na de bloedafname na dosis 2) van eerdere SARS-CoV-2-infectie hadden (d.w.z. [serum-]negatief voor N-bindende antistof bij het bezoek van dosis 1 en 1 maand na dosis 2, SARS-CoV-2 niet gedetecteerd met behulp van NAAT [neusswab] bij de bezoeken van dosis 1 en dosis 2, bij ieder ongepland bezoek tot 1 maand na de bloedafname na dosis 2 een negatieve NAAT (neusswab) en geen medische voorgeschiedenis van COVID-19 hadden, werden in de analyse opgenomen.

Opmerking: Serologische respons wordt gedefinieerd als het bereiken van een ≥ 4-voudige stijging ten opzichte van de uitgangssituatie (vóór dosis 1). Als de meting in de uitgangssituatie lager is dan de LLOQ, wordt een testresultaat van ≥ 4 × LLOQ na vaccinatie beschouwd als een serologische respons.

a. N = aantal deelnemers met geldige en vastgestelde testresultaten vóór vaccinatie en 1 maand na dosis 2. Deze waarden zijn ook de noemers die worden gebruikt bij de procentuele berekeningen voor percentages van serologische respons.
b. In het protocol gespecificeerd tijdstip voor bloedafname.
c. GMT's en 2-zijdige 95%-BI's zijn berekend door middel van de machtsverheffing van de gemiddelde logaritme van de titers en de overeenkomstige BI's (gebaseerd op de t-distributie van Student). Testresultaten lager dan de LLOQ werden vastgelegd op 0,5 × LLOQ.
d. GMR's en 2-zijdige 95%-BI's zijn berekend door de machtsverheffing van het gemiddelde verschil in de logaritmen van de titers (5 tot en met 11 jaar min 16 tot 25 jaar) en de overeenkomstige BI's (gebaseerd op de t-distributie van Student).
e. Immuunoverbrugging, gebaseerd op de GMT, wordt verklaard als de ondergrens van het 2-zijdige 95%-BI voor de GMR groter is dan 0,67 en de puntschatting van de GMR ≥ 0,8 is.

f. NT50 voor SARS-CoV-2 werd bepaald met behulp van de *mNeonGreen Virus Microneutralization Assay* voor SARS-CoV-2. De test maakt gebruik van een fluorescent reportervirus afkomstig van de USA_WA1/2020-stam en virusneutralisatie wordt afgelezen op monolagen van Vero-cellen. Het monster met NT50 wordt gedefinieerd als de omgekeerde serumverdunning waarbij 50% van het virus wordt geneutraliseerd.
g. n = aantal deelnemers met serologische respons, gebaseerd op NT50 1 maand na dosis 2.
h. Exact 2-zijdig BI, gebaseerd op de Clopper-Pearson-methode.
i. Verschil in aantallen, uitgedrukt in procenten (5 tot en met 11 jaar min 16 tot 25 jaar).
j. 2-zijdig BI, gebaseerd op de Miettinen-Nurminen-methode voor het verschil in aantallen, uitgedrukt in procenten.
k. Immuunoverbrugging, gebaseerd op percentage serologische respons, wordt verklaard als de ondergrens van het 2-zijdige 95%-BI voor het verschil in serologische respons groter is dan -10,0%.

Immunogeniciteit bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar (d.w.z. van 5 tot jonger dan 12 jaar) – na een boosterdosis
Een boosterdosis van Comirnaty werd gegeven aan 401 willekeurig geselecteerde deelnemers van onderzoek 3. De effectiviteit van een boosterdosis voor de leeftijd van 5 tot en met 11 jaar is afgeleid van de immunogeniciteit. De immunogeniciteit daarvan werd beoordeeld met NT50 tegen de referentiestam SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020). Analyses van NT50 1 maand na de boosterdosis, vergeleken met voorafgaand aan de boosterdosis, toonden een aanzienlijke stijging van GMT's aan bij personen van 5 tot en met 11 jaar die geen serologisch of virologisch bewijs van eerdere SARS-CoV-2-infectie hadden tot en met 1 maand na dosis 2 en de boosterdosis. Deze analyse wordt samengevat in tabel 10.

Tabel 10. Samenvatting van geometrisch gemiddelde titers – NT50 – deelnemers zonder bewijs van infectie – fase 2/3 – immunogeniciteitsgroep – 5 tot en met 11 jaar oud – evalueerbare immunogeniciteitspopulatie

	Tijdpunt voor bloedafname[a]		
Test	**1 maand na boosterdosis (n[b]=67)** **GMT[c] (95%-BI[c])**	**1 maand na dosis 2 (n[b]=96)** **GMT[c] (95%-BI[c])**	**1 maand na boosterdosis/ 1 maand na dosis 2** **GMR[d] (95%-BI[d])**
Neutralisatietest voor SARS-CoV-2 – NT50 (titer)	2.720,9 (2.280,1; 3.247,0)	1.253,9 (1.116,0; 1.408,9)	2,17 (1,76; 2,68)

Afkortingen: BI = betrouwbaarheidsinterval; GMR = geometrisch gemiddelde ratio; GMT = geometrisch gemiddelde titer; LLOQ = *lower limit of quantitation* (onderste grens van kwantificatie); NT50 = 50% neutraliserende titer; SARS-CoV-2 = *severe acute respiratory syndrome*-coronavirus 2.
a. In het protocol gespecificeerd tijdpunt voor bloedafname.
b. n = aantal deelnemers met geldige en vastgestelde testresultaten voor de gespecificeerde test bij de vermelde dosis/het vermelde tijdpunt voor bloedafname.
c. GMT's en 2-zijdige 95%-BI's zijn berekend door middel van de machtsverheffing van de gemiddelde logaritme van de titers en de overeenkomstige BI's (gebaseerd op de t-distributie van Student). Testresultaten lager dan de LLOQ werden vastgelegd op 0,5 × LLOQ.
d. GMR's en 2-zijdige 95%-BI's zijn berekend door de machtsverheffing van het gemiddelde verschil in de logaritmen van de titers (1 maand na de boosterdosis min 1 maand na dosis 2) en het overeenstemmende BI (gebaseerd op de t-distributie van Student).

Pediatrische patiënten

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Niet van toepassing.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

Algemene toxiciteit

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

Genotoxiciteit/carcinogeniciteit

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

Reproductietoxiciteit

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

((4-hydroxybutyl)azaandiyl)bis(hexaan-6,1-diyl)bis(2-hexyldecanoaat) (ALC-0315)
2-[(polyethyleenglycol)-2000]-N,N-ditetradecylacetamide (ALC-0159)
1,2-distearoyl-sn-glycero-3-fosfocholine (DSPC)
Cholesterol
Trometamol
Trometamolhydrochloride
Sucrose
Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacons

Het vaccin wordt bevroren bij -90 °C tot -60 °C ontvangen.
Bevroren vaccin kan na ontvangst bij -90 °C tot -60 °C of bij 2 °C tot 8 °C worden bewaard.

18 maanden indien bewaard bij -90 °C tot -60 °C.
Binnen de houdbaarheid van 18 maanden kunnen de ontdooide (eerder bevroren) injectieflacons gedurende maximaal 10 weken worden bewaard tussen 2 °C en 8 °C.

Ontdooiingsprocedure
Wanneer het vaccin bevroren bij -90 °C tot -60 °C wordt bewaard, kunnen verpakkingen met 10 injectieflacons gedurende 4 uur worden ontdooid bij 2 °C tot 8 °C of kunnen afzonderlijke injectieflacons gedurende 30 minuten worden ontdooid bij kamertemperatuur (maximaal 30 °C).

Ontdooide (eerder bevroren) injectieflacons
Bewaring en transport gedurende 10 weken bij 2 °C tot 8 °C binnen de houdbaarheid van 18 maanden.

- Wanneer het vaccin naar een bewaring bij 2 °C tot 8 °C wordt verplaatst, moet op de omdoos de bijgewerkte houdbaarheidsdatum worden genoteerd en moet het vaccin vóór de bijgewerkte houdbaarheidsdatum worden gebruikt of dan worden weggegooid. De oorspronkelijke houdbaarheidsdatum moet worden doorgestreept.
- Als het vaccin bij 2 °C tot 8 °C wordt ontvangen, moet het bij 2 °C tot 8 °C worden bewaard. De houdbaarheidsdatum op de omdoos moet zijn bijgewerkt, zodat deze de gekoelde houdbaarheidsdatum weergeeft, en de oorspronkelijke houdbaarheidsdatum moet zijn doorgestreept.

Vóór gebruik kunnen de ongeopende injectieflacons maximaal 12 uur bij temperaturen tussen 8 °C en 30 °C worden bewaard.
Ontdooide injectieflacons kunnen bij kamerlichtcondities worden gehanteerd.

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

Afhandeling van temperatuurafwijkingen tijdens gekoelde bewaring

- Stabiliteitsgegevens duiden erop dat de ongeopende injectieflacon geschikt blijft voor gebruik gedurende maximaal 10 weken indien bewaard bij temperaturen van -2 °C tot +2 °C, en binnen de bewaarperiode van 10 weken tussen 2 °C en 8 °C.
- Stabiliteitsgegevens duiden erop dat de injectieflacon maximaal 24 uur kan worden bewaard bij temperaturen van 8 °C tot 30 °C, inclusief de maximaal 12 uur na de eerste keer te zijn aangeprikt.

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

Verdund geneesmiddel

Na verdunning met natriumchlorideoplossing (9 mg/ml; 0,9%) voor injectie zijn chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik aangetoond gedurende 12 uur bij 2 °C tot 30 °C, inclusief een transporttijd van maximaal 6 uur. Vanuit microbiologisch standpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt, tenzij de methode voor verdunning het risico op microbiële verontreiniging uitsluit. Als het niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn bij gebruik de bewaartijden en -condities de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de vriezer bij -90 °C tot -60 °C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

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

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

1,3 ml concentraat voor dispersie in een heldere injectieflacon voor meervoudige dosering (type I-glas) van 2 ml met een stop (synthetisch broombutylrubber) en een oranje plastic flip-offdop met aluminium verzegeling. Elke injectieflacon bevat 10 doses; zie rubriek 6.6.

Verpakkingsgrootte: 10 injectieflacons

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Instructies voor hanteren vóór gebruik

Comirnaty JN.1 moet door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg worden bereid met een aseptische techniek om de steriliteit van de bereide dispersie te verzekeren.

- **Controleer** of de injectieflacon een **oranje plastic dop** heeft en of de **productnaam Comirnaty JN.1 10 microgram/dosis concentraat voor dispersie voor injectie** is (kinderen van 5 tot en met 11 jaar).
- Als de injectieflacon een andere productnaam vermeldt op het etiket, raadpleeg dan de Samenvatting van de productkenmerken voor die formulering.
- Als de injectieflacon bevroren wordt bewaard, moet de inhoud vóór gebruik worden ontdooid. Breng bevroren injectieflacons over naar een omgeving van 2 °C tot 8 °C om te ontdooien; het kan 4 uur duren om een verpakking met 10 injectieflacons te ontdooien. Zorg ervoor dat de injectieflacons vóór gebruik volledig zijn ontdooid.
- Wanneer de injectieflacons naar bewaring bij 2 °C tot 8 °C worden verplaatst, moet de houdbaarheidsdatum op de doos worden bijgewerkt.
- Ongeopende injectieflacons kunnen **maximaal 10 weken bij 2 °C tot 8 °C worden bewaard**; de gedrukte uiterste houdbaarheidsdatum (EXP) mag niet worden overschreden.
- Als alternatief kunnen afzonderlijke, bevroren injectieflacons gedurende 30 minuten bij temperaturen tot 30 °C worden ontdooid.
- Vóór gebruik kan de ongeopende injectieflacon maximaal 12 uur bij een temperatuur tot 30 °C worden bewaard. Ontdooide injectieflacons kunnen bij kamerlichtcondities worden gehanteerd.

Verdunnen

- Laat de ontdooide injectieflacon op kamertemperatuur komen en keer de injectieflacon voorafgaand aan verdunning voorzichtig 10 maal om. Niet schudden.
- Vóór verdunning kan de ontdooide dispersie witte tot gebroken witte, ondoorzichtige, amorfe deeltjes bevatten.
- Verdun het ontdooide vaccin in zijn oorspronkelijke injectieflacon met **1,3 ml natriumchlorideoplossing (9 mg/ml; 0,9%) voor injectie** met behulp van een naald van 21 gauge of dunner en aseptische technieken.
- Maak, alvorens de naald te verwijderen uit de stop van de injectieflacon, de druk in de injectieflacon gelijk door 1,3 ml lucht op te trekken in de lege spuit voor verdunningsmiddel.
- Keer de verdunde dispersie voorzichtig 10 maal om. Niet schudden.
- Het verdunde vaccin moet een witte tot gebroken witte dispersie zijn waarin geen deeltjes zichtbaar zijn. Gebruik het verdunde vaccin niet als er vreemde deeltjes aanwezig zijn of als er sprake is van verkleuring.
- Noteer na verdunning op de injectieflacons de **betreffende datum en het betreffende tijdstip voor weggooien**.
- Bewaar ze **na verdunning** bij 2 °C tot 30 °C en gebruik ze binnen **12 uur**.

- Vries de verdunde dispersie niet in en schud er niet mee. Laat de verdunde dispersie, indien gekoeld, vóór gebruik op kamertemperatuur komen.

Bereiden van doses van 0,2 ml

- Na verdunning bevat de injectieflacon 2,6 ml, waaruit 10 doses van 0,2 ml kunnen worden opgetrokken.
- Reinig op aseptische wijze de stop van de injectieflacon met een antiseptisch doekje voor eenmalig gebruik.
- Trek 0,2 ml Comirnaty JN.1 op voor kinderen van 5 tot en met 11 jaar.
  Gebruik **spuiten en/of naalden met een kleine dode ruimte** om 10 doses uit een enkele injectieflacon te kunnen optrekken. De dode ruimte van de combinatie van spuit en naald mag maximaal 35 microliter zijn. Als standaardspuiten en -naalden worden gebruikt, is er mogelijk niet voldoende volume om tien doses uit een enkele injectieflacon op te trekken.
- Elke dosis moet 0,2 ml vaccin bevatten.
- Gooi de injectieflacon en het overblijvende volume weg als de hoeveelheid vaccin die in de injectieflacon overblijft, geen volledige dosis van 0,2 ml kan opleveren.
- Gooi ongebruikt vaccin binnen 12 uur na verdunning weg.

Verwijderen

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

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

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

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

EU/1/20/1528/034

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21 december 2020
Datum van laatste verlenging: 10 oktober 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

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

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

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Comirnaty JN.1 10 microgram/dosis dispersie voor injectie
COVID-19-mRNA-vaccin

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Dit is een injectieflacon met een blauwe dop voor eenmalige of meervoudige dosering. Niet verdunnen vóór gebruik.

Eén injectieflacon voor eenmalige dosering bevat 1 dosis van 0,3 ml; zie rubriek 4.2 en 6.6.

Eén injectieflacon voor meervoudige dosering (2,25 ml) bevat 6 doses van 0,3 ml; zie rubriek 4.2 en 6.6.

Eén dosis (0,3 ml) bevat 10 microgram bretovameran, een COVID-19-mRNA-vaccin (nucleoside-gemodificeerd, ingebed in lipidenanodeeltjes).

Bretovameran is een enkelstrengs, 5'-*capped* boodschapper-RNA (mRNA), geproduceerd met behulp van een celvrije in-vitrotranscriptie van de overeenkomende DNA-sjablonen, die voor het virale spike-eiwit (S-eiwit) van SARS-CoV-2 (Omicron JN.1) coderen.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Dispersie voor injectie.
Het vaccin is een heldere tot enigszins melkachtige, bevroren dispersie (pH: 6,9 - 7,9).

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Comirnaty JN.1 10 microgram/dosis dispersie voor injectie is geïndiceerd voor actieve immunisatie bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar, ter preventie van COVID-19 die wordt veroorzaakt door SARS-CoV-2.

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Kinderen van 5 tot en met 11 jaar (d.w.z. van 5 tot jonger dan 12 jaar)
Comirnaty JN.1 10 microgram/dosis dispersie voor injectie wordt intramusculair toegediend als een enkele dosis van 0,3 ml voor kinderen van 5 tot en met 11 jaar, ongeacht de voorafgaande COVID-19-vaccinatiestatus (zie rubriek 4.4 en 5.1).

Voor personen die eerder zijn gevaccineerd met een COVID-19-vaccin moet Comirnaty JN.1 ten minste 3 maanden na de meest recente dosis van een COVID-19-vaccin worden toegediend.

Ernstig immuungecompromitteerde personen van 5 jaar en ouder
Bij personen die ernstig immuungecompromitteerd zijn, kunnen aanvullende doses worden toegediend in overeenstemming met de nationale aanbevelingen (zie rubriek 4.4).

Comirnaty JN.1 10 microgram/dosis mag uitsluitend worden gebruikt voor kinderen van 5 tot en met 11 jaar oud.

Pediatrische patiënten
Er zijn pediatrische formuleringen beschikbaar voor zuigelingen en kinderen van 6 maanden tot en met 4 jaar. Raadpleeg voor details de Samenvatting van de productkenmerken voor andere formuleringen.

De veiligheid en werkzaamheid van het vaccin bij zuigelingen jonger dan 6 maanden zijn nog niet vastgesteld.

Wijze van toediening

Comirnaty JN.1 10 microgram/dosis dispersie voor injectie moet intramusculair worden toegediend (zie rubriek 6.6). Niet verdunnen vóór gebruik.

De plaats is bij voorkeur de deltaspier van de bovenarm.

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

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

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

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

Injectieflacons voor eenmalige dosering
De injectieflacons van Comirnaty JN.1 voor eenmalige dosering bevatten 1 vaccindosis van 0,3 ml.
- Een enkele dosis van 0,3 ml Comirnaty JN.1 moet worden opgetrokken.
- De injectieflacon en het overblijvende volume moeten worden weggegooid.
- Overblijvend vaccin van meerdere injectieflacons mag niet worden samengevoegd.

Injectieflacons voor meervoudige dosering
De injectieflacons van Comirnaty JN.1 voor meervoudige dosering bevatten 6 vaccindoses van 0,3 ml. Om 6 doses uit een enkele injectieflacon te kunnen optrekken, moeten spuiten en/of naalden met een kleine dode ruimte worden gebruikt. De dode ruimte van de combinatie van spuit en naald mag maximaal 35 microliter zijn. Als standaardspuiten en -naalden worden gebruikt, is er mogelijk niet voldoende volume om een zesde dosis uit een enkele injectieflacon op te trekken. Ongeacht het type spuit en naald:
- Elke dosis moet 0,3 ml vaccin bevatten.
- Als de hoeveelheid vaccin die in de injectieflacon overblijft geen volledige dosis van 0,3 ml kan opleveren, moeten de injectieflacon en het overblijvende volume worden weggegooid.
- Overblijvend vaccin van meerdere injectieflacons mag niet worden samengevoegd.

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

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

Algemene aanbevelingen

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

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

Myocarditis en pericarditis
Er is een verhoogd risico op myocarditis en pericarditis na vaccinatie met Comirnaty. Deze aandoeningen kunnen binnen enkele dagen na vaccinatie optreden en deden zich voornamelijk voor binnen 14 dagen. Ze werden vaker waargenomen na de tweede vaccinatie, en vaker bij jongens en jonge mannen (zie rubriek 4.8). De beschikbare gegevens wijzen erop dat de meeste gevallen herstellen. In sommige gevallen was ondersteuning op de intensive care nodig en er zijn fatale gevallen waargenomen.

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg moeten alert zijn op de tekenen en symptomen van myocarditis en pericarditis. Gevaccineerde personen (waaronder ouders of zorgverleners) moeten worden geïnstrueerd om onmiddellijk medische hulp in te roepen indien zij symptomen ontwikkelen die wijzen op myocarditis of pericarditis zoals (acute en aanhoudende) pijn op de borst, kortademigheid of hartkloppingen na vaccinatie.

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg moeten de richtlijnen en/of specialisten raadplegen om deze aandoening te diagnosticeren en te behandelen.

Angstgerelateerde reacties
Angstgerelateerde reacties, waaronder vasovagale reacties (syncope), hyperventilatie of stressgerelateerde reacties (bijvoorbeeld duizeligheid, hartkloppingen, versnelde hartslag, veranderingen in bloeddruk, paresthesie, hypo-esthesie en zweten), kunnen zich in verband met het vaccinatieproces zelf voordoen. Stressgerelateerde reacties zijn tijdelijk van aard en verdwijnen vanzelf. Personen moeten worden geadviseerd dat ze de vaccinatieverlener van de symptomen op de hoogte moeten stellen voor evaluatie. Het is belangrijk dat voorzorgen worden genomen om letsel als gevolg van flauwvallen te voorkomen.

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

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

Immuungecompromitteerde personen
De werkzaamheid en veiligheid van het vaccin zijn niet beoordeeld bij immuungecompromitteerde personen, waaronder personen die met immunosuppressiva worden behandeld. De werkzaamheid van Comirnaty JN.1 kan minder zijn bij immuungecompromitteerde personen.

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

Beperkingen van de effectiviteit van het vaccin
Zoals met alle vaccins is het mogelijk dat een vaccinatie met Comirnaty JN.1 niet bij alle gevaccineerden bescherming biedt. Personen zijn mogelijk pas 7 dagen na hun vaccinatie volledig beschermd.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

Er is geen onderzoek naar gelijktijdige toediening van Comirnaty JN.1 met andere vaccins uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn nog geen gegevens beschikbaar over het gebruik van Comirnaty JN.1 tijdens de zwangerschap.

Uit een grote hoeveelheid observationele gegevens over zwangere vrouwen die tijdens het tweede en derde trimester gevaccineerd zijn met het aanvankelijk goedgekeurde Comirnaty-vaccin blijkt echter geen toegenomen aantal negatieve zwangerschapsuitkomsten. Hoewel op dit moment gegevens over zwangerschapsuitkomsten na vaccinatie in het eerste trimester beperkt zijn, is er geen verhoogd risico op een miskraam waargenomen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten voor de zwangerschap, de ontwikkeling van het embryo/de foetus, de bevalling of postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3). Op basis van gegevens die beschikbaar zijn over andere vaccinvarianten kan Comirnaty JN.1 tijdens de zwangerschap worden gebruikt.

Borstvoeding

Er zijn nog geen gegevens beschikbaar over het gebruik van Comirnaty JN.1 tijdens borstvoeding.

Er worden echter geen effecten op met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen verwacht aangezien de systemische blootstelling van de borstvoeding gevende vrouw aan het vaccin verwaarloosbaar is. Observationele gegevens over vrouwen die borstvoeding gaven na vaccinatie met het aanvankelijk goedgekeurde Comirnaty-vaccin wezen niet op een risico op negatieve effecten bij met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen. Comirnaty JN.1 kan tijdens borstvoeding worden gebruikt.

Vruchtbaarheid

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

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

Comirnaty JN.1 heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Bepaalde bijwerkingen die in rubriek 4.8 worden vermeld, kunnen echter tijdelijk een invloed hebben op de rijvaardigheid of op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De veiligheid van Comirnaty JN.1 is afgeleid van veiligheidsgegevens van het vorige Comirnaty-vaccin.

Kinderen van 5 tot en met 11 jaar (d.w.z. van 5 tot jonger dan 12 jaar) – na 2 doses
In onderzoek 3 kregen in totaal 3.109 kinderen van 5 tot en met 11 jaar ten minste 1 dosis van het aanvankelijk goedgekeurde Comirnaty-vaccin 10 microgram en kregen in totaal 1.538 kinderen van 5 tot en met 11 jaar een placebo. Op het moment van de analyse van fase 2/3-onderzoek 3, met gegevens tot en met de afsluitende datum van 20 mei 2022, werden 2.206 (1.481 Comirnaty 10 microgram en 725 placebo) kinderen gedurende ≥ 4 maanden na de tweede dosis in de placebogecontroleerde, geblindeerde follow-upperiode gevolgd. De veiligheidsevaluatie voor onderzoek 3 loopt nog.

Het algemene veiligheidsprofiel van Comirnaty bij deelnemers van 5 tot 11 jaar was vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel dat is waargenomen bij deelnemers van 16 jaar en ouder. De meest frequent voorkomende bijwerkingen bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar die 2 doses hadden gekregen, waren injectieplaatspijn (> 80%), vermoeidheid (> 50%), hoofdpijn (> 30%), injectieplaatsroodheid en zwelling van injectieplaats (≥ 20%), myalgie, koude rillingen en diarree (> 10%).

Kinderen van 5 tot en met 11 jaar (d.w.z. van 5 tot jonger dan 12 jaar) – na een boosterdosis
In een subgroep van onderzoek 3 kregen in totaal 2.408 kinderen van 5 tot en met 11 jaar ten minste 5 maanden (bereik van 5,3 tot 19,4 maanden) na voltooiing van de primaire reeks een boosterdosis van Comirnaty 10 mcg. De analyse van de subgroep van fase 2/3-onderzoek 3 is gebaseerd op de gegevens tot en met de afsluitende datum van 28 februari 2023 (mediane follow-upperiode van 6,4 maanden).

Het algemene veiligheidsprofiel voor de boosterdosis was vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel waargenomen na de primaire kuur. De meest frequent voorkomende bijwerkingen na de boosterdosis bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar waren injectieplaatspijn (> 60%), vermoeidheid (> 30%), hoofdpijn (> 20%), myalgie, koude rillingen, injectieplaatsroodheid en zwelling van injectieplaats (> 10%).

Adolescenten van 12 tot 15 jaar – na 2 doses
In een analyse van langetermijn-veiligheidsfollow-up in onderzoek 2 waren 2.260 adolescenten (1.131 Comirnaty en 1.129 placebo) 12 tot 15 jaar oud. Van hen werden 1.559 adolescenten (786 Comirnaty en 773 placebo) gevolgd gedurende ≥ 4 maanden na de tweede dosis.

Het algemene veiligheidsprofiel van Comirnaty bij adolescenten van 12 tot 15 jaar was vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel dat is waargenomen bij deelnemers van 16 jaar en ouder. De meest frequent voorkomende bijwerkingen bij adolescenten van 12 tot 15 jaar die 2 doses hadden gekregen, waren injectieplaatspijn (> 90%), vermoeidheid en hoofdpijn (> 70%), myalgie en koude rillingen (> 40%), artralgie en pyrexie (> 20%).

Deelnemers van 16 jaar en ouder – na 2 doses
In onderzoek 2 kregen in totaal 22.026 deelnemers van 16 jaar of ouder ten minste 1 dosis Comirnaty 30 mcg en kregen in totaal 22.021 deelnemers van 16 jaar of ouder een placebo (waaronder respectievelijk 138 en 145 adolescenten van 16 en 17 jaar oud in de vaccingroep en de placebogroep). In totaal kregen 20.519 deelnemers van 16 jaar of ouder 2 doses Comirnaty.

Op het moment van de analyse van onderzoek 2, met de afsluitende datum van 13 maart 2021 voor de gegevens van de placebogecontroleerde, geblindeerde follow-upperiode tot en met de datum van opheffen van de blindering voor de deelnemers, werden in totaal 25.651 (58,2%) deelnemers (13.031 Comirnaty en 12.620 placebo) van 16 jaar en ouder gedurende ≥ 4 maanden na de tweede dosis gevolgd. Deze analyse omvatte in totaal 15.111 (7.704 Comirnaty en 7.407 placebo) deelnemers

van 16 tot en met 55 jaar oud en in totaal 10.540 (5.327 Comirnaty en 5.213 placebo) deelnemers van 56 jaar en ouder.

De meest frequent voorkomende bijwerkingen bij deelnemers van 16 jaar en ouder die 2 doses hadden gekregen, waren: injectieplaatspijn (> 80%), vermoeidheid (> 60%), hoofdpijn (> 50%), myalgie (> 40%), koude rillingen (> 30%), artralgie (> 20%), pyrexie en zwelling van injectieplaats (> 10%); ze waren doorgaans licht of matig intens en verdwenen binnen een paar dagen na vaccinatie. Een iets lagere frequentie van reactogeniciteitsvoorvallen ging gepaard met een hogere leeftijd.

Het veiligheidsprofiel bij 545 deelnemers van 16 jaar en ouder die Comirnaty kregen en seropositief waren voor SARS-CoV-2 in de uitgangssituatie was vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel dat is waargenomen bij de algemene populatie.

Deelnemers van 12 jaar en ouder – na een boosterdosis
Een subgroep van deelnemers van fase 2/3-onderzoek 2 met daarin 306 volwassenen van 18 tot 55 jaar oud, die de oorspronkelijke kuur van 2 doses Comirnaty hadden voltooid, kregen ongeveer 6 maanden (bereik van 4,8 tot 8,0 maanden) na toediening van dosis 2 een boosterdosis van Comirnaty. Voor deelnemers die een boosterdosis kregen, bedroeg de mediane follow-upperiode in het algemeen 8,3 maanden (bereik: 1,1 tot 8,5 maanden) en voor 301 deelnemers bedroeg de follow-upperiode ≥ 6 maanden na de boosterdosis tot de afsluitende datum (22 november 2021).

Het algemene veiligheidsprofiel voor de boosterdosis was vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel waargenomen na 2 doses. De meest frequent voorkomende bijwerkingen bij deelnemers van 18 tot 55 jaar oud waren injectieplaatspijn (> 80%), vermoeidheid (> 60%), hoofdpijn (> 40%), myalgie (> 30%), koude rillingen en artralgie (> 20%).

In onderzoek 4, een placebogecontroleerd boosteronderzoek, kregen deelnemers van 16 jaar en ouder die uit onderzoek 2 werden gerekruteerd ten minste 6 maanden na de tweede dosis Comirnaty een boosterdosis van Comirnaty (5.081 deelnemers) of placebo (5.044 deelnemers). Voor deelnemers die een boosterdosis kregen, bedroeg de mediane follow-upperiode in het algemeen 2,8 maanden (bereik: 0,3 tot 7,5 maanden) na de boosterdosis in de geblindeerde, placebogecontroleerde follow-upperiode tot de afsluitende datum (8 februari 2022). Van deze deelnemers werden 1.281 deelnemers (895 Comirnaty en 386 placebo) gevolgd gedurende ≥ 4 maanden na de boosterdosis van Comirnaty. Er werden geen nieuwe bijwerkingen van Comirnaty vastgesteld.

Een subgroep van deelnemers van fase 2/3-onderzoek 2 met daarin 825 adolescenten van 12 tot 15 jaar oud, die de oorspronkelijke kuur van 2 doses Comirnaty hadden voltooid, kregen ongeveer 11,2 maanden (bereik van 6,3 tot 20,1 maanden) na toediening van dosis 2 een boosterdosis van Comirnaty. Voor deelnemers die een boosterdosis kregen, bedroeg de mediane follow-upperiode in het algemeen 9,5 maanden (bereik: 1,5 tot 10,7 maanden) op basis van de gegevens tot en met de afsluitende datum (3 november 2022). Er werden geen nieuwe bijwerkingen van Comirnaty vastgesteld.

Boosterdosis na primaire vaccinatie met een ander goedgekeurd COVID-19-vaccin
In 5 onafhankelijke onderzoeken naar het gebruik van een boosterdosis van Comirnaty bij personen die de primaire vaccinatie hadden voltooid met een ander goedgekeurd COVID-19-vaccin (heterologe boosterdosis), werden geen nieuwe veiligheidsproblemen vastgesteld.

Voor Omicron aangepast Comirnaty
Kinderen van 5 tot en met 11 jaar (d.w.z. van 5 tot jonger dan 12 jaar) – na de boosterdosis (vierde dosis)
In een subgroep van onderzoek 6 (fase 3) kregen 113 deelnemers van 5 tot en met 11 jaar die 3 doses van Comirnaty hadden voltooid, een boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 microgram) 2,6 tot 8,5 maanden na toediening van dosis 3. Deelnemers die een boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 kregen, werden gedurende een mediane periode van ten minste 1,6 maanden gevolgd.

Het algemene veiligheidsprofiel voor de boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 was vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel waargenomen na 3 doses. De meest frequent voorkomende bijwerkingen bij deelnemers van 5 tot en met 11 jaar waren injectieplaatspijn (> 60%), vermoeidheid (> 40%), hoofdpijn (> 20%) en spierpijn (> 10%).

Deelnemers van 12 jaar en ouder – na een boosterdosis van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (vierde dosis)
In een subgroep van onderzoek 5 (fase 2/3) kregen 107 deelnemers van 12 tot en met 17 jaar, 313 deelnemers van 18 tot en met 55 jaar en 306 deelnemers van 56 jaar en ouder die 3 doses van Comirnaty hadden voltooid, een boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 microgram) 5,4 tot 16,9 maanden na toediening van dosis 3. Deelnemers die een boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 kregen, werden gedurende een mediane periode van ten minste 1,5 maanden gevolgd.

Het algemene veiligheidsprofiel voor de boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 was vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel waargenomen na 3 doses. De meest frequent voorkomende bijwerkingen bij deelnemers van 12 jaar en ouder waren injectieplaatspijn (> 60%), vermoeidheid (> 50%), hoofdpijn (> 40%), spierpijn (> 20%), koude rillingen (> 10%) en gewrichtspijn (> 10%).

Lijst in tabelvorm van bijwerkingen afkomstig van klinische onderzoeken met Comirnaty en Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 en van ervaring met Comirnaty na verlening van de handelsvergunning bij personen van 5 jaar en ouder

Bijwerkingen die zijn waargenomen tijdens klinische onderzoeken worden hieronder vermeld overeenkomstig de volgende frequentiecategorieën: zeer vaak (≥1/10), vaak (≥1/100, <1/10), soms (≥1/1.000, <1/100), zelden (≥1/10.000, <1/1.000), zeer zelden (<1/10.000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1. Bijwerkingen van Comirnaty en Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 in klinische onderzoeken en bij ervaring met Comirnaty na verlening van de handelsvergunning bij personen van 5 jaar en ouder

Systeem/orgaanklasse	**Frequentie**	**Bijwerkingen**
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Vaak	Lymfadenopathie[a]
Immuunsysteemaandoeningen	Soms	Overgevoeligheidsreacties (bijv. rash, pruritus, urticaria[b], angio-oedeem[b])
	Niet bekend	Anafylaxie
Voedings- en stofwisselings-stoornissen	Soms	Verminderde eetlust
Psychische stoornissen	Soms	Insomnia
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Hoofdpijn
	Soms	Duizeligheid[d]; lethargie
	Zelden	Acute perifere gelaatsparalyse[c]
	Niet bekend	Paresthesie[d]; hypo-esthesie[d]
Hartaandoeningen	Zeer zelden	Myocarditis[d]; pericarditis[d]
Maagdarmstelselaandoeningen	Zeer vaak	Diarree[d]
	Vaak	Nausea; braken[d]
Huid- en onderhuidaandoeningen	Soms	Hyperhidrose; nachtzweten
	Niet bekend	Erythema multiforme[d]
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Zeer vaak	Artralgie; myalgie
	Soms	Pijn in extremiteit[e]
Voortplantings-stelsel- en borstaandoeningen	Niet bekend	Hevige menstruele bloedingen[i]
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Injectieplaatspijn; vermoeidheid; koude rillingen; pyrexie[f]; zwelling van injectieplaats

	Vaak	Injectieplaatsroodheid[h]
	Soms	Asthenie; malaise; injectieplaats-pruritus
	Niet bekend	Uitgebreide zwelling van de gevaccineerde ledemaat[d]; zwelling van het gezicht[g]

a. Bij deelnemers van 5 jaar en ouder werd een hogere frequentie van lymfadenopathie gemeld na een boosterdosis (≤ 2,8%) dan na een primaire dosis (≤ 0,9%) van het vaccin.
b. De frequentiecategorie voor urticaria en angio-oedeem is 'zelden'.
c. Gedurende de follow-upperiode voor de veiligheid van het klinische onderzoek tot 14 november 2020 is acute perifere gelaatsparalyse (of verlamming) gemeld door vier deelnemers in de groep met het COVID-19-mRNA-vaccin. De gelaatsparalyse startte op dag 37 na dosis 1 (die deelnemer kreeg dosis 2 niet) en op dag 3, 9 en 48 na dosis 2. Er zijn geen gevallen van acute perifere gelaatsparalyse (of verlamming) gemeld in de placebogroep.
d. Bijwerkingen vastgesteld na verlening van de handelsvergunning.
e. Verwijst naar de gevaccineerde arm.
f. Een hogere frequentie van pyrexie is waargenomen na de tweede dosis in vergelijking met de eerste dosis.
g. In de postmarketingfase is melding gemaakt van zwelling van het gezicht bij personen die het vaccin toegediend kregen die eerder huidvullers ('fillers') hebben gebruikt.
h. Injectieplaatsroodheid kwam met een hogere frequentie (zeer vaak) voor bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar.
i. De meeste gevallen bleken niet ernstig en tijdelijk van aard te zijn.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Myocarditis en pericarditis
Het verhoogde risico op myocarditis na vaccinatie met Comirnaty is het grootst bij jongens en jonge mannen (zie rubriek 4.4).

In twee grote Europese farmaco-epidemiologische studies werd het extra risico bij jongens en jonge mannen na de tweede dosis Comirnaty geraamd. Uit één studie bleek dat er bij mannen van 12-29 jaar in een periode van 7 dagen na de tweede dosis ongeveer 0,265 (95%-BI 0,255 - 0,275) meer gevallen van myocarditis per 10.000 personen optraden dan bij niet-blootgestelde personen. In een andere studie traden er bij mannen van 16-24 jaar in een periode van 28 dagen na de tweede dosis 0,56 (95%-BI 0,37 - 0,74) meer gevallen van myocarditis per 10.000 personen op dan bij niet-blootgestelde personen.

Beperkte gegevens duiden erop dat het risico op myocarditis en pericarditis na vaccinatie met Comirnaty bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar lager is dan bij de leeftijd van 12 tot en met 17 jaar.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

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

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: vaccins, virale vaccins, ATC-code: J07BN01

Werkingsmechanisme

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

Werkzaamheid

Voor Omicron aangepast Comirnaty
Immunogeniciteit bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar (d.w.z. van 5 tot jonger dan 12 jaar) – na de boosterdosis (vierde dosis)
In een analyse van een subgroep van onderzoek 6 kregen 103 deelnemers van 5 tot en met 11 jaar die eerder een primaire reeks van 2 doses en een boosterdosis van Comirnaty hadden gekregen, een boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. De resultaten omvatten immunogeniciteitsgegevens van een vergelijkende subgroep met deelnemers van 5 tot en met 11 jaar in onderzoek 3 die 3 doses van Comirnaty kregen. Bij deelnemers van 5 tot en met 11 jaar die een vierde dosis van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 kregen en deelnemers van 5 tot en met 11 jaar die een derde dosis van Comirnaty kregen, was respectievelijk 57,3% en 58,4% positief voor SARS-CoV-2 bij de uitgangssituatie.

De immuunrespons 1 maand na een boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 induceerde doorgaans vergelijkbare, met de voor Omicron BA.4/BA.5 specifieke neutraliserende titers, vergeleken met de titers in de vergelijkende groep die 3 doses van Comirnaty kreeg. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 leidde ook tot vergelijkbare, voor de referentiestam specifieke titers, vergeleken met de titers in de vergelijkende groep.

De immunogeniciteitsresultaten van het vaccin na een boosterdosis bij deelnemers van 5 tot en met 11 jaar worden in tabel 2 gegeven.

Tabel 2. Onderzoek 6 – geometrisch gemiddelde ratio en geometrisch gemiddelde titers – deelnemers met of zonder bewijs van SARS-CoV-2-infectie – 5 tot en met 11 jaar oud – evalueerbare immunogeniciteitspopulatie

Neutralisatie-test voor SARS-CoV-2	Tijdpunt voor bloed-afname[a]	Vaccingroep (zoals toegewezen/gerandomiseerd)				
		Onderzoek 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5) 10 microgram Dosis 4 en 1 maand na dosis 4		Onderzoek 3 Comirnaty 10 microgram Dosis 3 en 1 maand na dosis 3		Onderzoek 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5)/Comirnaty 10 microgram
		n[b]	GMT[c] (95%-BI[c])	n[b]	GMT[c] (95%-BI[c])	GMR[d] (95%-BI[d])
Omicron BA.4-5 –– NT50 (titer)[e]	Vóór vaccinatie	102	488,3 (361,9; 658,8)	112	248,3 (187,2; 329,5)	-
	1 maand	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)
Referentiestam –– NT50 (titer)[e]	Vóór vaccinatie	102	2.904,0 (2.372,6; 3.554,5)	113	1.323,1 (1.055,7; 1.658,2)	-
	1 maand	102	8.245,9 (7.108,9; 9.564,9)	113	7.235,1 (6.331,5; 8.267,8)	-

Afkortingen: BI = betrouwbaarheidsinterval; GMR = geometrisch gemiddelde ratio; GMT = geometrisch gemiddelde titer; LLOQ = *lower limit of quantitation* (onderste grens van kwantificatie); LS = *least squares* (kleinste kwadraten); N-bindend = nucleoproteïnebindend voor SARS-CoV-2; NT50 = 50% neutraliserende titer; SARS-CoV-2 = *severe acute respiratory syndrome*-coronavirus 2.

a. In het protocol gespecificeerd tijdpunt voor bloedafname.
b. n = aantal deelnemers met geldige en vastgestelde testresultaten voor de gespecificeerde test bij het vermelde tijdpunt voor bloedafname.
c. GMT's en 2-zijdige 95%-BI's zijn berekend door middel van de machtsverheffing van de gemiddelde logaritme van de titers en de overeenkomstige BI's (gebaseerd op de t-distributie van Student). Testresultaten lager dan de LLOQ werden vastgelegd op 0,5 × LLOQ.
d. GMR's en 2-zijdige 95%-BI's zijn berekend door middel van machtsverheffing van het verschil van LS-gemiddelden voor de test en de overeenkomstige BI's op basis van de analyse van logaritmisch getransformeerde testresultaten met gebruikmaking van een model van lineaire regressie met logaritmisch getransformeerde neutraliserende titers in de uitgangssituatie, infectiestatus na de uitgangssituatie en vaccingroep als covariabelen.
e. NT50 voor SARS-CoV-2 zijn bepaald met gebruikmaking van een gevalideerd testplatform met 384 wells (oorspronkelijke stam [USA-WA1/2020, geïsoleerd in januari 2020] en Omicron B.1.1.529 subvariant BA.4/BA.5).

Immunogeniciteit bij deelnemers van 12 jaar en ouder – na de boosterdosis (vierde dosis)
In een analyse van een subgroep van onderzoek 5 kregen 105 deelnemers van 12 tot en met 17 jaar, 297 deelnemers van 18 tot en met 55 jaar en 286 deelnemers van 56 jaar en ouder die eerder een primaire reeks van 2 doses en een boosterdosis van Comirnaty hadden gekregen, een boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. Bij deelnemers van 12 tot en met 17 jaar, 18 tot en met 55 jaar en 56 jaar en ouder was respectievelijk 75,2%, 71,7% en 61,5% positief voor SARS-CoV-2 bij de uitgangssituatie.

Analyses van 50% neutraliserende antistoftiters (NT50) tegen Omicron BA.4-5 en tegen een referentiestam bij deelnemers van 56 jaar en ouder die een boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 kregen in onderzoek 5, vergeleken met een subgroep van deelnemers van onderzoek 4 die een boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty kregen, toonden superioriteit aan van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 ten opzichte van Comirnaty op basis van geometrisch gemiddelde ratio (GMR), niet-inferioriteit op basis van verschil in percentages voor serologische respons met betrekking tot een respons tegen Omicron BA.4-5 en niet-inferioriteit van immuunrespons tegen de referentiestam op basis van GMR (tabel 3).

Analyses van NT50 tegen Omicron BA.4/BA.5 bij deelnemers van 18 tot en met 55 jaar, vergeleken met deelnemers van 56 jaar en ouder, die een boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 kregen in onderzoek 5 toonden niet-inferioriteit aan van respons tegen

Omicron BA.4-5 bij deelnemers van 18 tot en met 55 jaar, vergeleken met deelnemers van 56 jaar en ouder, voor zowel GMR als verschil in percentages voor serologische respons (tabel 3).

Het onderzoek beoordeelde ook het niveau van NT50 van de stam tegen Omicron BA.4-5 SARS-CoV-2 en de referentiestam vóór vaccinatie en 1 maand na vaccinatie bij deelnemers die een boosterdosis (vierde dosis) kregen (tabel 4).

Tabel 3. GMT's (NT50) voor SARS-CoV-2 en verschil in percentages van deelnemers met serologische respons 1 maand na de vaccinatiekuur – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 van onderzoek 5 en Comirnaty van subgroep van onderzoek 4 – deelnemers met en zonder bewijs van SARS-CoV-2-infectie – evalueerbare immunogeniciteitspopulatie

GMT's (NT50) voor SARS-CoV-2 1 maand na de vaccinatiekuur								
	Onderzoek 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				**Subgroep van onderzoek 4 Comirnaty**		**Vergelijking leeftijdsgroep**	**Vergelijking vaccingroep**
	18 tot en met 55 jaar		**56 jaar en ouder**		**56 jaar en ouder**		**Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 18 tot en met 55 jaar/≥ 56 jaar**	**≥ 56 jaar Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 /Comirnaty**
Neutralisatietest voor SARS-CoV-2	**n[a]**	**GMT[c] (95%-BI[c])**	**n[a]**	**GMT[b] (95%-BI[b])**	**n[a]**	**GMT[b] (95%-BI[b])**	**GMR[c] (95%-BI[c])**	**GMR[c] (95%-BI[c])**
Omicron BA.4-5 - NT50 (titer)[d]	297	4.455,9 (3.851,7; 5.154,8)	284	4.158,1 (3.554,8; 4.863,8)	282	938,9 (802,3; 1.098,8)	0,98 (0,83; 1,16)[e]	2,91 (2,45; 3,44)[f]
Referentiestam – NT50 (titer)[d]	-	-	286	16.250,1 (14.499,2; 18.212,4)	289	10.415,5 (9.366,7; 11.581,8)	-	1,38 (1,22; 1,56)[g]
Verschil in percentages van deelnemers met serologische respons 1 maand na de vaccinatiekuur								
	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				**Subgroep van onderzoek 4 Comirnaty**		**Vergelijking leeftijdsgroep**	**Vergelijking vaccingroep ≥ 56 jaar**
	18 tot en met 55 jaar		**56 jaar en ouder**		**56 jaar en ouder**		**Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 18 tot en met 55 jaar/≥ 56 jaar**	**Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 /Comirnaty**
Neutralisatietest voor SARS-CoV-2	**N[h]**	**n[i] (%) (95%-BI[k])**	**N[h]**	**n[i] (%) (95%-BI[k])**	**N[h]**	**n[i] (%) (95%-BI[j])**	**Verschil[k] (95%-BI[l])**	**Verschil[k] (95%-BI[l])**
Omicron BA.4-5 - NT50 (titer)[d]	294	180 (61,2) (55,4; 66,8)	282	188 (66,7) (60,8; 72,1)	273	127 (46,5) (40,5; 52,6)	-3,03 (-9,68; 3,63)[m]	26,77 (19,59; 33,95)[n]

Afkortingen: BI = betrouwbaarheidsinterval; GMR = geometrisch gemiddelde ratio; GMT = geometrisch gemiddelde titer; LLOQ = lower limit of quantitation (onderste grens van kwantificatie); LS = least squares (kleinste kwadraten); NT50 = 50% neutraliserende titer; SARS-CoV-2 = severe acute respiratory syndrome-coronavirus 2.
Opmerking: Serologische respons wordt gedefinieerd als het bereiken van een ≥ 4-voudige stijging ten opzichte van de uitgangssituatie. Als de meting in de uitgangssituatie lager is dan de LLOQ, wordt een testresultaat van ≥ 4 × LLOQ na vaccinatie beschouwd als een serologische respons

a. n = aantal deelnemers met geldige en vastgestelde testresultaten voor de gespecificeerde test bij het vermelde tijdpunt voor bloedafname.
b. GMT's en 2-zijdige 95%-BI's zijn berekend door middel van de machtsverheffing van de gemiddelde logaritme van de titers en de overeenkomstige BI's (gebaseerd op de t-distributie van Student). Testresultaten lager dan de LLOQ werden vastgelegd op 0,5 × LLOQ.
c. GMR's en 2-zijdige 95%-BI's zijn berekend door middel van machtsverheffing van het verschil van LS-gemiddelden en de overeenkomstige BI's op basis van de analyse van logaritmisch getransformeerde neutraliserende titers met gebruikmaking van een model van lineaire regressie met de termen neutraliserende titer in de uitgangssituatie (logaritmische schaal) en vaccingroep of leeftijdsgroep.
d. NT50 voor SARS-CoV-2 zijn bepaald met gebruikmaking van een gevalideerd testplatform met 384 wells (oorspronkelijke stam [USA-WA1/2020, geïsoleerd in januari 2020] en Omicron B.1.1.529 subvariant BA.4/BA.5).
e. Niet-inferioriteit wordt verklaard als de onderste grens van het 2-zijdige 95%-BI voor de GMR groter is dan 0,67.
f. Superioriteit wordt verklaard als de onderste grens van het 2-zijdige 95%-BI voor de GMR groter is dan 1.
g. Niet-inferioriteit wordt verklaard als de onderste grens van het 2-zijdige 95%-BI voor de GMR groter is dan 0,67 en de puntschatting van de GMR ≥ 0,8 is.
h. N = aantal deelnemers met geldige en vastgestelde testresultaten voor de gespecificeerde test op zowel het tijdpunt vóór vaccinatie als het vermelde tijdpunt voor bloedafname. Deze waarde is de noemer voor de procentuele berekening.
i. n = aantal deelnemers met serologische respons voor de vermelde test op het vermelde tijdpunt voor bloedafname.
j. Exact 2-zijdig BI, gebaseerd op de Clopper-Pearson-methode.
k. Verschil in aantallen, uitgedrukt in procenten.
l. 2-zijdig BI gebaseerd op de Miettinen-Nurminen-methode, gestratificeerd volgens categorie van neutraliserende titer bij de uitgangssituatie (< mediaan, ≥ mediaan) voor het verschil in aantallen. De mediaan van neutraliserende titers bij de uitgangssituatie werd berekend op basis van de gebundelde gegevens in 2 vergelijkende groepen.
m. Niet-inferioriteit wordt verklaard als de onderste grens van het 2-zijdige 95%-BI voor het verschil in percentages van deelnemers met serologische respons >- 10% is.
n. Niet-inferioriteit wordt verklaard als de onderste grens van het 2-zijdige 95%-BI voor het verschil in percentages van deelnemers met serologische respons >- 5% is.

Tabel 4. Geometrisch gemiddelde titers – subgroepen met Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 van onderzoek 5 – vóór en 1 maand na een boosterdosis (vierde dosis) – deelnemers van 12 jaar en ouder – met of zonder bewijs van infectie – evalueerbare immunogeniciteitspopulatie

Neutralisatietest voor SARS-CoV-2	**Tijdpunt voor bloedafname**	**Comirnaty Original/Omicron BA.4-5**					
		12 tot en met 17 jaar		**18 tot en met 55 jaar**		**56 jaar en ouder**	
		n[b]	**GMT[c] (95%-BI[c])**	**n[b]**	**GMT[c] (95%-BI[c])**	**n[b]**	**GMT[c] (95%-BI[c])**
Omicron BA.4-5 - NT50 (titer)[d]	Vóór vaccinatie	104	1.105,8 (835,1; 1.464,3)	294	569,6 (471,4; 688,2)	284	458,2 (365,2; 574,8)
	1 maand	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)
Referentiestam – NT50 (titer)[d]	Vóór vaccinatie	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 maand	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)

Afkortingen: BI = betrouwbaarheidsinterval; GMT = geometrisch gemiddelde titer; LLOQ = *lower limit of quantitation* (onderste grens van kwantificatie); NT50 = 50% neutraliserende titer; SARS-CoV-2 = *severe acute respiratory syndrome*-coronavirus 2.
a. In het protocol gespecificeerd tijdpunt voor bloedafname.
b. n = aantal deelnemers met geldige en vastgestelde testresultaten voor de gespecificeerde test bij het vermelde tijdpunt voor bloedafname.

c. GMT's en 2-zijdige 95%-BI's zijn berekend door middel van de machtsverheffing van de gemiddelde logaritme van de titers en de overeenkomstige BI's (gebaseerd op de t-distributie van Student). Testresultaten lager dan de LLOQ werden vastgelegd op 0,5 × LLOQ.
d. NT50 voor SARS-CoV-2 zijn bepaald met gebruikmaking van een gevalideerd testplatform met 384 wells (oorspronkelijke stam [USA-WA1/2020, geïsoleerd in januari 2020] en Omicron B.1.1.529 subvariant BA.4-5).

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

Werkzaamheid bij deelnemers van 16 jaar en ouder – na 2 doses
In het fase 2/3-deel van onderzoek 2 werden, op basis van gegevens die zijn verzameld tot en met 14 november 2020, ongeveer 44.000 deelnemers in gelijke mate gerandomiseerd; ze moesten 2 doses van het aanvankelijk goedgekeurde COVID-19-mRNA-vaccin of een placebo krijgen. De werkzaamheidsanalyses omvatten deelnemers die hun tweede vaccinatie binnen 19 tot 42 dagen na hun eerste vaccinatie kregen. De meerderheid (93,1%) van de gevaccineerden kreeg de tweede dosis 19 dagen tot 23 dagen na dosis 1. Volgens de planning worden de deelnemers gedurende maximaal 24 maanden na dosis 2 gevolgd, voor beoordelingen van de veiligheid en werkzaamheid tegen COVID-19. In het klinische onderzoek moesten de deelnemers een minimale tussenperiode van 14 dagen vóór en na toediening van een influenzavaccin in acht nemen om ofwel placebo of het COVID-19-mRNA-vaccin te krijgen. In het klinische onderzoek moesten de deelnemers een minimale tussenperiode van 60 dagen vóór en na ontvangst van bloed-/plasmaproducten of immunoglobulinen in acht nemen gedurende het gehele onderzoek en tot voltooiing ervan om ofwel placebo of het COVID-19-mRNA-vaccin te krijgen.

De populatie voor de analyse van het primaire werkzaamheidseindpunt bestond uit 36.621 deelnemers van 12 jaar en ouder (18.242 in de groep met het COVID-19-mRNA-vaccin en 18.379 in de placebogroep) voor wie er geen bewijzen waren voor een eerdere infectie met SARS-CoV-2 tot en met 7 dagen na de tweede dosis. Verder waren 134 deelnemers 16 tot en met 17 jaar oud (66 in de groep met het COVID-19-mRNA-vaccin en 68 in de placebogroep) en waren 1.616 deelnemers 75 jaar en ouder (804 in de groep met het COVID-19-mRNA-vaccin en 812 in de placebogroep).

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

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

Informatie over de werkzaamheid van het vaccin wordt gegeven in tabel 5.

Tabel 5. Werkzaamheid van het vaccin – eerste optreden van COVID-19 vanaf 7 dagen na dosis 2, volgens leeftijdssubgroep – deelnemers zonder bewijs van infectie vóór 7 dagen na dosis 2 – evalueerbare populatie voor werkzaamheid (7 dagen)

Eerste optreden van COVID-19 vanaf 7 dagen na dosis 2 bij deelnemers zonder bewijs van eerdere SARS-CoV-2-infectie*			
Subgroep	**COVID-19-mRNA-vaccin N[a] = 18.198 Gevallen n1[b] Bewakingsperiode[c] (n2[d])**	**Placebo N[a] = 18.325 Gevallen n1[b] Bewakingsperiode[c] (n2[d])**	**Werkzaamheid van vaccin % (95%-BI)[e]**
Alle deelnemers	8 2,214 (17.411)	162 2,222 (17.511)	95,0 (90,0; 97,9)
16 tot en met 64 jaar	7 1,706 (13.549)	143 1,710 (13.618)	95,1 (89,6; 98,1)
65 jaar en ouder	1 0,508 (3.848)	19 0,511 (3.880)	94,7 (66,7; 99,9)
65 tot en met 74 jaar	1 0,406 (3.074)	14 0,406 (3.095)	92,9 (53,1; 99,8)
75 jaar en ouder	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1; 100,0)

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

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

a. N = aantal deelnemers in de gespecificeerde groep.
b. n1 = aantal deelnemers die voldoen aan de definitie voor het eindpunt.
c. Totale bewakingsperiode in 1.000 persoonsjaren voor het gegeven eindpunt voor alle deelnemers binnen elke groep die risico lopen op het eindpunt. De periode voor het verzamelen van gevallen van COVID-19 loopt vanaf 7 dagen na dosis 2 tot het einde van de bewakingsperiode.
d. n2 = aantal deelnemers die risico lopen op het eindpunt.
e. Het tweezijdige betrouwbaarheidsinterval (BI) voor de werkzaamheid van het vaccin is afgeleid op basis van de voor de bewakingsperiode aangepaste Clopper-Pearson-methode. BI niet aangepast voor multipliciteit.

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

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

Bijgewerkte analyses van de werkzaamheid zijn uitgevoerd met aanvullende, bevestigde gevallen van COVID-19 die zijn verzameld tijdens de geblindeerde, placebogecontroleerde follow-up; ze geven bij de populatie voor de werkzaamheid een periode tot 6 maanden na dosis 2 weer.

De bijgewerkte informatie over de werkzaamheid van het vaccin wordt gegeven in tabel 6.

Tabel 6. Werkzaamheid van het vaccin – eerste optreden van COVID-19 vanaf 7 dagen na dosis 2, volgens leeftijdssubgroep – deelnemers zonder bewijs van eerdere SARS-CoV-2-infectie* vóór 7 dagen na dosis 2 – evalueerbare populatie voor werkzaamheid (7 dagen) tijdens de placebogecontroleerde follow-upperiode

Subgroep	COVID-19-mRNA-vaccin Na = 20.998 Gevallen n1b Bewakingsperiodec (n2d)	Placebo Na = 21.096 Gevallen n1b Bewakingsperiodec (n2d)	Werkzaamheid van vaccin % (95%-BIe)
Alle deelnemers[f]	77 6,247 (20.712)	850 6,003 (20.713)	91,3 (89,0; 93,2)
16 tot en met 64 jaar	70 4,859 (15.519)	710 4,654 (15.515)	90,6 (87,9; 92,7)
65 jaar en ouder	7 1,233 (4.192)	124 1,202 (4.226)	94,5 (88,3; 97,8)
65 tot en met 74 jaar	6 0,994 (3.350)	98 0,966 (3.379)	94,1 (86,6; 97,9)
75 jaar en ouder	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

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

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

a. N = aantal deelnemers in de gespecificeerde groep.
b. n1 = aantal deelnemers die voldoen aan de definitie voor het eindpunt.
c. Totale bewakingsperiode in 1.000 persoonsjaren voor het gegeven eindpunt voor alle deelnemers binnen elke groep die risico lopen op het eindpunt. De periode voor het verzamelen van gevallen van COVID-19 loopt vanaf 7 dagen na dosis 2 tot het einde van de bewakingsperiode.
d. n2 = aantal deelnemers die risico lopen op het eindpunt.
e. Het tweezijdige 95%-betrouwbaarheidsinterval (BI) voor de werkzaamheid van het vaccin is afgeleid op basis van de voor de bewakingsperiode aangepaste Clopper-Pearson-methode.
f. Omvatte bevestigde gevallen bij deelnemers van 12 tot en met 15 jaar: 0 in de groep met het COVID-19-mRNA-vaccin; 16 in de placebogroep.

In de periode waarin de variant van het Wuhan-/wildtype en de alfa-variant de belangrijkste stammen waren die circuleerden, bedroeg in de bijgewerkte werkzaamheidsanalyse de werkzaamheid van het COVID-19-mRNA-vaccin voor preventie van het eerste optreden van COVID-19 vanaf 7 dagen na dosis 2, vergeleken met placebo, 91,1% (95%-BI van 88,8% tot 93,0%) bij deelnemers in de evalueerbare populatie voor de werkzaamheid met of zonder bewijs van eerdere infectie met SARS-CoV-2.

Bovendien toonden de bijgewerkte werkzaamheidsanalyses volgens subgroep vergelijkbare puntschattingen voor de werkzaamheid aan voor alle groepen van geslacht, etnische afkomst, geografie en deelnemers met medische comorbiditeiten en obesitas die gepaard gaan met een hoog risico op ernstige COVID-19.

Werkzaamheid tegen ernstige COVID-19
Bijgewerkte werkzaamheidsanalyses van secundaire werkzaamheidseindpunten ondersteunden het voordeel van het COVID-19-mRNA-vaccin voor preventie van ernstige COVID-19.

Vanaf 13 maart 2021 wordt werkzaamheid van het vaccin tegen ernstige COVID-19 uitsluitend gegeven voor deelnemers met of zonder eerdere infectie met SARS-CoV-2 (tabel 7), omdat het aantal gevallen van COVID-19 bij deelnemers zonder eerdere infectie met SARS-CoV-2 hetzelfde was als

dat bij deelnemers met of zonder eerdere infectie met SARS-CoV-2 bij zowel de groep met het COVID-19-mRNA-vaccin als de placebogroep.

Tabel 7. Werkzaamheid van het vaccin – eerste optreden van ernstige COVID-19 bij deelnemers met of zonder eerdere SARS-CoV-2-infectie volgens definitie van de Food and Drug Administration (FDA)* na dosis 1 of vanaf 7 dagen na dosis 2 in de placebogecontroleerde follow-up

	COVID-19-mRNA-vaccin Gevallen n1[a] Bewakingsperiode (n2[b])	**Placebo Gevallen n1[a] Bewakingsperiode (n2[b])**	**Werkzaamheid van vaccin % (95%-BI[c])**
Na dosis 1[d]	1 8,439[e] (22.505)	30 8,288[e] (22.435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 dagen na dosis 2[f]	1 6,522[g] (21.649)	21 6,404[g] (21.730)	95,3 (70,9; 99,9)

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

* Ernstige ziekte van COVID-19 zoals gedefinieerd door de FDA is bevestigde COVID-19 en aanwezigheid van ten minste 1 van de volgende:

- klinische tekenen in rusttoestand die duiden op een ernstige systemische ziekte (ademhalingsritme ≥ 30 ademhalingen per minuut, hartslag ≥ 125 slagen per minuut, zuurstofsaturatie ≤ 93% bij kamerlucht op zeeniveau, of verhouding van partiële druk van arteriële zuurstof ten opzichte van fractionele geïnspireerde zuurstof < 300 mmHg);
- ademhalingsfalen (gedefinieerd als noodzaak van high-flow zuurstof, niet-invasieve beademing, kunstmatige beademing of extracorporele membraanoxygenatie [ECMO]);
- bewijs van shock (systolische bloeddruk < 90 mmHg, diastolische bloeddruk < 60 mmHg of noodzaak van vasopressoren);
- significante acute nier-, lever- of neurologische disfunctie;
- opname op een intensivecareafdeling;
- overlijden.

a. n1 = aantal deelnemers die voldoen aan de definitie voor het eindpunt.
b. n2 = aantal deelnemers die risico lopen op het eindpunt.
c. Het tweezijdige betrouwbaarheidsinterval (BI) voor de werkzaamheid van het vaccin is afgeleid op basis van de voor de bewakingsperiode aangepaste Clopper-Pearson-methode.
d. Werkzaamheid beoordeeld op basis van de gehele beschikbare populatie voor de werkzaamheid van dosis 1 (aangepaste *intention-to-treat*) die bestond uit alle gerandomiseerde deelnemers die ten minste 1 dosis van het onderzoeksmiddel hadden gekregen.
e. Totale bewakingsperiode in 1.000 persoonsjaren voor het gegeven eindpunt voor alle deelnemers binnen elke groep die risico lopen op het eindpunt. De periode voor het verzamelen van gevallen van COVID-19 loopt vanaf dosis 1 tot het einde van de bewakingsperiode.
f. Werkzaamheid beoordeeld op basis van de evalueerbare populatie voor de werkzaamheid (7 dagen) die bestond uit alle in aanmerking komende, gerandomiseerde deelnemers die alle doses van het onderzoeksmiddel hadden gekregen, zoals gerandomiseerd binnen de vooraf vastgelegde marge, en die volgens de clinicus geen andere belangrijke afwijkingen van het protocol hadden.
g. Totale bewakingsperiode in 1.000 persoonsjaren voor het gegeven eindpunt voor alle deelnemers binnen elke groep die risico lopen op het eindpunt. De periode voor het verzamelen van gevallen van COVID-19 loopt vanaf 7 dagen na dosis 2 tot het einde van de bewakingsperiode.

Werkzaamheid en immunogeniciteit bij adolescenten van 12 tot 15 jaar – na 2 doses

In een initiële analyse van onderzoek 2 bij adolescenten van 12 tot 15 jaar (met een mediane follow-upduur van > 2 maanden na dosis 2) zonder bewijs van eerdere infectie waren er geen gevallen bij de 1.005 deelnemers die het vaccin kregen en waren er 16 gevallen van de 978 die placebo kregen. De puntschatting voor de werkzaamheid is 100% (95%-betrouwbaarheidsinterval 75,3; 100,0). Bij deelnemers met of zonder bewijs van eerdere infectie waren er 0 gevallen bij de 1.119 die het vaccin kregen en 18 gevallen bij de 1.110 deelnemers die placebo kregen. Ook dit duidt erop dat de puntschatting voor de werkzaamheid 100% is (95%-betrouwbaarheidsinterval 78,1; 100,0).

De bijgewerkte werkzaamheidsanalyses werden uitgevoerd met aanvullende bevestigde COVID-19-gevallen die waren ontstaan tijdens de geblindeerde, placebogecontroleerde follow-upperiode die liep tot 6 maanden na dosis 2, in de werkzaamheidspopulatie.

In de bijgewerkte werkzaamheidsanalyse van onderzoek 2, bij adolescenten van 12 tot en met 15 jaar zonder tekenen van eerdere infectie, kwamen geen gevallen voor onder de 1.057 deelnemers die het vaccin hadden gekregen en 28 gevallen onder de 1.030 die placebo hadden gekregen. De puntschatting voor de werkzaamheid is 100% (95%-betrouwbaarheidsinterval 86,8; 100,0) in de periode waarin de alfa-variant de belangrijkste stam was die circuleerde. Bij deelnemers met of zonder tekenen van eerdere infectie kwamen 0 gevallen voor onder de 1.119 deelnemers die het vaccin hadden gekregen en 30 gevallen onder de 1.109 deelnemers die placebo hadden gekregen. Dit geeft ook aan dat de puntschatting voor de werkzaamheid 100% is (95%-betrouwbaarheidsinterval 87,5; 100,0).

In onderzoek 2 werd 1 maand na dosis 2 een analyse van neutraliserende titers voor SARS-CoV-2 uitgevoerd bij een willekeurig geselecteerde subgroep van deelnemers voor wie er geen serologisch of virologisch bewijs was van een doorgemaakte SARS-CoV-2-infectie tot en met 1 maand na dosis 2, waarbij de respons bij adolescenten van 12 tot 15 jaar oud (n = 190) werd vergeleken met de respons bij deelnemers van 16 tot 25 jaar oud (n = 170).

De verhouding van de geometrisch gemiddelde titers (GMT) bij de leeftijdsgroep van 12 tot 15 jaar tot de leeftijdsgroep van 16 tot 25 jaar was 1,76, met een 2-zijdig 95%-BI van 1,47 tot 2,10. Daarom is voldaan aan het criterium van de 1,5-voudige niet-inferioriteit aangezien de onderste grens van het 2-zijdig 95%-BI voor de geometrisch gemiddelde ratio (GMR) > 0,67 was.

Werkzaamheid en immunogeniciteit bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar (d.w.z. van 5 tot jonger dan 12 jaar) – na 2 doses
Onderzoek 3 is een fase 1/2/3-onderzoek dat bestond uit een open-label, dosisbepalend deel voor het vaccin (fase 1) en een multicenter, multinationaal, gerandomiseerd, placebogecontroleerd (met fysiologische zoutoplossing), waarnemergeblindeerd deel naar de werkzaamheid (fase 2/3) waarin deelnemers van 5 tot en met 11 jaar werden opgenomen. De meerderheid (94,4%) van de deelnemers die gerandomiseerd werden naar ontvangst van het vaccin, ontving de tweede dosis 19 dagen tot 23 dagen na dosis 1.

Initiële beschrijvende werkzaamheidsresultaten van het vaccin bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar zonder bewijs van eerdere infectie met SARS-CoV-2 worden gegeven in tabel 8. Bij deelnemers met bewijs van eerdere infectie met SARS-CoV-2 zijn er geen gevallen van COVID-19 waargenomen in de vaccingroep of in de placebogroep.

Tabel 8. Werkzaamheid van het vaccin – eerste optreden van COVID-19 vanaf 7 dagen na dosis 2: zonder bewijs van infectie vóór 7 dagen na dosis 2 – fase 2/3 –evalueerbare populatie van kinderen van 5 tot en met 11 jaar voor werkzaamheid

Eerste optreden van COVID-19 vanaf 7 dagen na dosis 2 bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar zonder bewijs van eerdere infectie met SARS-CoV-2*			
	COVID-19-mRNA-vaccin 10 microgram/dosis Na = 1.305 Gevallen n1b Bewakingsperiodec (n2d)	**Placebo Na = 663 Gevallen n1b Bewakingsperiodec (n2d)**	**Werkzaamheid van vaccin % (95%-BI)**
Kinderen van 5 tot en met 11 jaar	3 0,322 (1.273)	16 0,159 (637)	90,7 (67,7; 98,3)

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

* Deelnemers die geen bewijs van een eerdere SARS-CoV-2-infectie hadden (d.w.z. [serum-]negatief voor N-bindende antistof bij bezoek 1 en SARS-CoV-2 niet gedetecteerd met behulp van NAAT [neusswab] bij bezoek 1 en 2) en een negatieve NAAT (neusswab) hadden bij een ongepland bezoek vóór 7 dagen na dosis 2, werden in de analyse opgenomen.
a. N = aantal deelnemers in de gespecificeerde groep.
b. n1 = aantal deelnemers die voldoen aan de definitie voor het eindpunt.
c. Totale bewakingsperiode in 1.000 persoonsjaren voor het gegeven eindpunt voor alle deelnemers binnen elke groep die risico lopen op het eindpunt. De periode voor het verzamelen van gevallen van COVID-19 loopt vanaf 7 dagen na dosis 2 tot het einde van de bewakingsperiode.
d. n2 = aantal deelnemers die risico lopen op het eindpunt.

Een vooraf gespecificeerde, door hypothese gestuurde analyse van de werkzaamheid is uitgevoerd met aanvullende, bevestigde gevallen van COVID-19 die zijn verzameld tijdens de geblindeerde, placebogecontroleerde follow-up; ze geven bij de populatie voor de werkzaamheid een periode tot 6 maanden na dosis 2 weer.

In de werkzaamheidsanalyse van onderzoek 3, bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar zonder tekenen van eerdere infectie, waren er 10 gevallen onder de 2.703 deelnemers die het vaccin hadden gekregen en 42 gevallen onder de 1.348 die placebo hadden gekregen. De puntschatting voor de werkzaamheid is 88,2% (95%-betrouwbaarheidsinterval 76,2; 94,7) in de periode waarin de delta-variant de belangrijkste stam was die circuleerde. Bij deelnemers met of zonder tekenen van eerdere infectie waren er 12 gevallen onder de 3.018 deelnemers die het vaccin hadden gekregen en 42 gevallen onder de 1.511 deelnemers die placebo hadden gekregen. De puntschatting voor de werkzaamheid is 85,7% (95%-betrouwbaarheidsinterval 72,4; 93,2).

In onderzoek 3 toonde een analyse van 50% neutraliserende titers (NT50) voor SARS-CoV-2 1 maand na dosis 2 bij een willekeurig geselecteerde subgroep van deelnemers effectiviteit aan door immuunoverbrugging van immuunresponsen. Daarbij werden kinderen van 5 tot en met 11 jaar (d.w.z. van 5 tot jonger dan 12 jaar) in het fase 2/3-gedeelte van onderzoek 3 vergeleken met deelnemers van 16 tot 25 jaar in het fase 2/3-deel van onderzoek 3 voor wie er geen serologisch of virologisch bewijs was van een doorgemaakte SARS-CoV-2-infectie tot en met 1 maand na dosis 2, waarbij voldaan werd aan de vooraf gespecificeerde criteria voor immuunoverbrugging voor zowel geometrisch gemiddelde ratio (GMR) als verschil in serologische respons. De serologische respons werd gedefinieerd als het bereiken van een ten minste 4-voudige stijging van NT50 voor SARS-CoV-2 ten opzichte van de uitgangssituatie (vóór dosis 1).

De GMR van de NT50 voor SARS-CoV-2 1 maand na dosis 2 bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar (d.w.z. van 5 tot jonger dan 12 jaar) ten opzichte van die bij jongvolwassenen van 16 tot 25 jaar was 1,04 (2-zijdig 95%-BI: 0,93; 1,18). Bij deelnemers zonder bewijs van eerdere infectie met SARS-CoV-2 tot 1 maand na dosis 2 had 99,2% van de kinderen van 5 tot en met 11 jaar en 99,2% van de deelnemers van 16 tot 25 jaar 1 maand na dosis 2 een serologische respons. Het verschil in percentages van deelnemers met een serologische respons tussen de 2 leeftijdsgroepen (kinderen – jongvolwassenen) was 0,0% (2-zijdig 95%-BI: -2,0%; 2,2%). Deze informatie wordt gegeven in tabel 9.

Tabel 9. Samenvatting van geometrisch gemiddelde ratio voor 50% neutraliserende titer en verschil in percentages van deelnemers met serologische respons – vergelijking van kinderen van 5 tot en met 11 jaar (onderzoek 3) met deelnemers van 16 tot 25 jaar (onderzoek 2) – deelnemers zonder bewijs van infectie tot 1 maand na dosis 2 – subgroep met immuunoverbrugging – fase 2/3 – evalueerbare populatie voor immunogeniciteit

	COVID-19-mRNA-vaccin	**5 tot en met 11 jaar/ 16 tot 25 jaar**			
	10 microgram/dosis 5 tot 11 jaar Na = 264	**30 microgram/dosis 16 tot 25 jaar Na = 253**			
	Tijdpunt[b]	**GMT[c] (95%-BI[c])**	**GMT[c] (95%-BI[c])**	**GMR[d] (95%-BI[d])**	**Doelstelling bereikt voor immuunoverbrugging[e] (J/N)**
Geometrisch gemiddelde voor 50% neutraliserende titer[f] (GMT[c])	1 maand na dosis 2	1.197,6 (1.106,1; 1.296,6)	1.146,5 (1.045,5; 1.257,2)	1,04 (0,93; 1,18)	J
	Tijdpunt[b]	**n[g] (%) (95%-BI[h])**	**n[g] (%) (95%-BI[h])**	**Verschil %[i] (95%-BI[j])**	**Doelstelling bereikt voor immuunoverbrugging[k] (J/N)**
Percentage serologische respons (%) voor 50% neutraliserende titer[f]	1 maand na dosis 2	262 (99,2) (97,3; 99,9)	251 (99,2) (97,2; 99,9)	0,0 (-2,0; 2,2)	J

Afkortingen: BI = betrouwbaarheidsinterval; GMR = geometrisch gemiddelde ratio; GMT = geometrisch gemiddelde titer; LLOQ = *lower limit of quantitation* (onderste grens van kwantificatie); NAAT = nucleïnezuuramplificatietest; NT50 = 50% neutraliserende titer; SARS-CoV-2 = *severe acute respiratory syndrome*-coronavirus 2.

Opmerking: Deelnemers die geen serologisch of virologisch bewijs (tot 1 maand na de bloedafname na dosis 2) van eerdere SARS-CoV-2-infectie hadden (d.w.z. [serum-]negatief voor N-bindende antistof bij het bezoek van dosis 1 en 1 maand na dosis 2, SARS-CoV-2 niet gedetecteerd met behulp van NAAT [neusswab] bij de bezoeken van dosis 1 en dosis 2, bij ieder ongepland bezoek tot 1 maand na de bloedafname na dosis 2 een negatieve NAAT (neusswab) en geen medische voorgeschiedenis van COVID-19 hadden, werden in de analyse opgenomen.

Opmerking: Serologische respons wordt gedefinieerd als het bereiken van een ≥ 4-voudige stijging ten opzichte van de uitgangssituatie (vóór dosis 1). Als de meting in de uitgangssituatie lager is dan de LLOQ, wordt een testresultaat van ≥ 4 × LLOQ na vaccinatie beschouwd als een serologische respons.

a. N = aantal deelnemers met geldige en vastgestelde testresultaten vóór vaccinatie en 1 maand na dosis 2. Deze waarden zijn ook de noemers die worden gebruikt bij de procentuele berekeningen voor percentages van serologische respons.
b. In het protocol gespecificeerd tijdstip voor bloedafname.
c. GMT's en 2-zijdige 95%-BI's zijn berekend door middel van de machtsverheffing van de gemiddelde logaritme van de titers en de overeenkomstige BI's (gebaseerd op de t-distributie van Student). Testresultaten lager dan de LLOQ werden vastgelegd op 0,5 × LLOQ.

d. GMR's en 2-zijdige 95%-BI's zijn berekend door de machtsverheffing van het gemiddelde verschil in de logaritmen van de titers (5 tot en met 11 jaar min 16 tot 25 jaar) en de overeenkomstige BI's (gebaseerd op de t-distributie van Student).
e. Immuunoverbrugging, gebaseerd op de GMT, wordt verklaard als de ondergrens van het 2-zijdige 95%-BI voor de GMR groter is dan 0,67 en de puntschatting van de GMR ≥ 0,8 is.
f. NT50 voor SARS-CoV-2 werd bepaald met behulp van de *mNeonGreen Virus Microneutralization Assay* voor SARS-CoV-2. De test maakt gebruik van een fluorescent reportervirus afkomstig van de USA_WA1/2020-stam en virusneutralisatie wordt afgelezen op monolagen van Vero-cellen. Het monster met NT50 wordt gedefinieerd als de omgekeerde serumverdunning waarbij 50% van het virus wordt geneutraliseerd.
g. n = aantal deelnemers met serologische respons, gebaseerd op NT50 1 maand na dosis 2.
h. Exact 2-zijdig BI, gebaseerd op de Clopper-Pearson-methode.
i. Verschil in aantallen, uitgedrukt in procenten (5 tot en met 11 jaar min 16 tot 25 jaar).
j. 2-zijdig BI, gebaseerd op de Miettinen-Nurminen-methode voor het verschil in aantallen, uitgedrukt in procenten.
k. Immuunoverbrugging, gebaseerd op percentage serologische respons, wordt verklaard als de ondergrens van het 2-zijdige 95%-BI voor het verschil in serologische respons groter is dan -10,0%.

Immunogeniciteit bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar (d.w.z. van 5 tot jonger dan 12 jaar) – na een boosterdosis
Een boosterdosis van Comirnaty werd gegeven aan 401 willekeurig geselecteerde deelnemers van onderzoek 3. De effectiviteit van een boosterdosis voor de leeftijd van 5 tot en met 11 jaar is afgeleid van de immunogeniciteit. De immunogeniciteit daarvan werd beoordeeld met NT50 tegen de referentiestam SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020). Analyses van NT50 1 maand na de boosterdosis, vergeleken met voorafgaand aan de boosterdosis, toonden een aanzienlijke stijging van GMT's aan bij personen van 5 tot en met 11 jaar die geen serologisch of virologisch bewijs van eerdere SARS-CoV-2-infectie hadden tot en met 1 maand na dosis 2 en de boosterdosis. Deze analyse wordt samengevat in tabel 10.

Tabel 10. Samenvatting van geometrisch gemiddelde titers – NT50 – deelnemers zonder bewijs van infectie – fase 2/3 – immunogeniciteitsgroep – 5 tot en met 11 jaar oud – evalueerbare immunogeniciteitspopulatie

	Tijdpunt voor bloedafname[a]		
Test	**1 maand na boosterdosis (n[b]=67)** **GMT[c] (95%-BI[c])**	**1 maand na dosis 2 (n[b]=96)** **GMT[c] (95%-BI[c])**	**1 maand na boosterdosis/ 1 maand na dosis 2** **GMR[d] (95%-BI[d])**
Neutralisatietest voor SARS-CoV-2 – NT50 (titer)	2.720,9 (2.280,1; 3.247,0)	1.253,9 (1.116,0; 1.408,9)	2,17 (1,76; 2,68)

Afkortingen: BI = betrouwbaarheidsinterval; GMR = geometrisch gemiddelde ratio; GMT = geometrisch gemiddelde titer; LLOQ = *lower limit of quantitation* (onderste grens van kwantificatie); NT50 = 50% neutraliserende titer; SARS-CoV-2 = *severe acute respiratory syndrome*-coronavirus 2.
a. In het protocol gespecificeerd tijdpunt voor bloedafname.
b. n = aantal deelnemers met geldige en vastgestelde testresultaten voor de gespecificeerde test bij de vermelde dosis/het vermelde tijdpunt voor bloedafname.
c. GMT's en 2-zijdige 95%-BI's zijn berekend door middel van de machtsverheffing van de gemiddelde logaritme van de titers en de overeenkomstige BI's (gebaseerd op de t-distributie van Student). Testresultaten lager dan de LLOQ werden vastgelegd op 0,5 × LLOQ.
d. GMR's en 2-zijdige 95%-BI's zijn berekend door de machtsverheffing van het gemiddelde verschil in de logaritmen van de titers (1 maand na de boosterdosis min 1 maand na dosis 2) en het overeenstemmende BI (gebaseerd op de t-distributie van Student).

Pediatrische patiënten

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Niet van toepassing.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

Algemene toxiciteit

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

Genotoxiciteit/carcinogeniciteit

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

Reproductietoxiciteit

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

((4-hydroxybutyl)azaandiyl)bis(hexaan-6,1-diyl)bis(2-hexyldecanoaat) (ALC-0315)
2-[(polyethyleenglycol)-2000]-N,N-ditetradecylacetamide (ALC-0159)
1,2-distearoyl-sn-glycero-3-fosfocholine (DSPC)
Cholesterol
Trometamol
Trometamolhydrochloride
Sucrose
Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacons

Het vaccin wordt bevroren bij -90 °C tot -60 °C ontvangen.
Bevroren vaccin kan na ontvangst bij -90 °C tot -60 °C of bij 2 °C tot 8 °C worden bewaard.

18 maanden indien bewaard bij -90 °C tot -60 °C.
Binnen de houdbaarheid van 18 maanden kunnen de ontdooide (eerder bevroren) injectieflacons gedurende maximaal 10 weken worden bewaard tussen 2 °C en 8 °C.

Ontdooiingsprocedure
Injectieflacons voor eenmalige dosering
Wanneer het vaccin bevroren bij -90 °C tot -60 °C wordt bewaard, kunnen verpakkingen met 10 injectieflacons voor eenmalige dosering gedurende 2 uur worden ontdooid bij 2 °C tot 8 °C of kunnen afzonderlijke injectieflacons gedurende 30 minuten worden ontdooid bij kamertemperatuur (maximaal 30 °C).

Injectieflacons voor meervoudige dosering
Wanneer het vaccin bevroren bij -90 °C tot -60 °C wordt bewaard, kunnen verpakkingen met 10 injectieflacons voor meervoudige dosering gedurende 6 uur worden ontdooid bij 2 °C tot 8 °C of kunnen afzonderlijke injectieflacons gedurende 30 minuten worden ontdooid bij kamertemperatuur (maximaal 30 °C).

Ontdooide (eerder bevroren) injectieflacons
Bewaring en transport gedurende 10 weken bij 2 °C tot 8 °C binnen de houdbaarheid van 18 maanden.

- Wanneer het vaccin naar een bewaring bij 2 °C tot 8 °C wordt verplaatst, moet op de omdoos de bijgewerkte houdbaarheidsdatum worden genoteerd en moet het vaccin vóór de bijgewerkte houdbaarheidsdatum worden gebruikt of dan worden weggegooid. De oorspronkelijke houdbaarheidsdatum moet worden doorgestreept.
- Als het vaccin bij 2 °C tot 8 °C wordt ontvangen, moet het bij 2 °C tot 8 °C worden bewaard. De houdbaarheidsdatum op de omdoos moet zijn bijgewerkt, zodat deze de gekoelde houdbaarheidsdatum weergeeft, en de oorspronkelijke houdbaarheidsdatum moet zijn doorgestreept.

Vóór gebruik kunnen de ongeopende injectieflacons maximaal 12 uur bij een temperatuur tussen 8 °C en 30 °C worden bewaard.

Ontdooide injectieflacons kunnen bij kamerlichtcondities worden gehanteerd.

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

Afhandeling van temperatuurafwijkingen tijdens gekoelde bewaring

- Stabiliteitsgegevens duiden erop dat de ongeopende injectieflacon geschikt blijft voor gebruik gedurende maximaal 10 weken indien bewaard bij temperaturen van -2 °C tot +2 °C, binnen de bewaarperiode van 10 weken tussen 2 °C en 8 °C.
- Stabiliteitsgegevens duiden erop dat de injectieflacon maximaal 24 uur kan worden bewaard bij temperaturen van 8 °C tot 30 °C, inclusief de maximaal 12 uur na de eerste keer te zijn aangeprikt.

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

Geopende injectieflacons

Chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik zijn aangetoond gedurende 12 uur bij 2 °C tot 30 °C, inclusief een transporttijd van maximaal 6 uur. Vanuit microbiologisch standpunt moet het product

onmiddellijk worden gebruikt, tenzij de methode voor opening de risico's op microbiële verontreiniging uitsluit. Als het niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn bij gebruik de bewaartijden en -condities de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de vriezer bij -90 °C tot -60 °C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.
Tijdens bewaring moet blootstelling aan kamerlicht tot een minimum worden beperkt en moet blootstelling aan direct zonlicht en ultraviolet licht worden vermeden.

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Comirnaty JN.1 dispersie wordt geleverd in een heldere injectieflacon (type I-glas) van 2 ml met een stop (synthetisch broombutylrubber) en een blauwe plastic flip-offdop met aluminium verzegeling.

Eén injectieflacon voor eenmalige dosering bevat 1 dosis van 0,3 ml; zie rubriek 4.2 en 6.6.
Eén injectieflacon voor meervoudige dosering (2,25 ml) bevat 6 doses van 0,3 ml; zie rubriek 4.2 en 6.6.

Verpakkingsgrootte van injectieflacons voor eenmalige dosering: 10 injectieflacons.

Verpakkingsgrootte van injectieflacons voor meervoudige dosering: 10 injectieflacons.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Instructies voor hanteren vóór gebruik

Comirnaty JN.1 moet door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg worden bereid met een aseptische techniek om de steriliteit van de bereide dispersie te verzekeren.

- **Controleer** of de injectieflacon **een blauwe plastic dop** heeft en of de **productnaam Comirnaty JN.1 10 microgram/dosis dispersie voor injectie** is (kinderen van 5 tot en met 11 jaar).
- Als de injectieflacon een andere productnaam vermeldt op het etiket, raadpleeg dan de Samenvatting van de productkenmerken voor die formulering.
- Als de injectieflacon bevroren wordt bewaard, moet de inhoud vóór gebruik worden ontdooid. Breng bevroren injectieflacons over naar een omgeving van 2 °C tot 8 °C om te ontdooien. Zorg ervoor dat de injectieflacons vóór gebruik volledig zijn ontdooid.
  - Injectieflacons voor eenmalige dosering: het kan 2 uur duren om een verpakking met 10 injectieflacons voor eenmalige dosering te ontdooien.
  - Injectieflacons voor meervoudige dosering: het kan 6 uur duren om een verpakking met 10 injectieflacons voor meervoudige dosering te ontdooien.
- Wanneer de injectieflacons naar bewaring bij 2 °C tot 8 °C worden verplaatst, moet de houdbaarheidsdatum op de doos worden bijgewerkt.
- Ongeopende injectieflacons kunnen **maximaal 10 weken bij 2 °C tot 8 °C worden bewaard**; de gedrukte uiterste houdbaarheidsdatum (EXP) mag niet worden overschreden.
- Als alternatief kunnen afzonderlijke bevroren injectieflacons gedurende 30 minuten bij temperaturen tot 30 °C worden ontdooid.
- Vóór gebruik kan de ongeopende injectieflacon maximaal 12 uur bij een temperatuur tot 30 °C worden bewaard. Ontdooide injectieflacons kunnen bij kamerlichtcondities worden gehanteerd.

Bereiden van doses van 0,3 ml

- Meng voorzichtig door de injectieflacons vóór gebruik 10 maal om te keren. Niet schudden.
- Vóór het mengen kan de ontdooide dispersie witte of gebroken witte, ondoorzichtige, amorfe deeltjes bevatten.
- Na het mengen moet het vaccin een heldere tot enigszins melkachtige dispersie zijn waarin geen deeltjes zichtbaar zijn. Gebruik het vaccin niet als er vreemde deeltjes aanwezig zijn of als er sprake is van verkleuring.
- Controleer of de injectieflacon een injectieflacon voor eenmalige dosering of een injectieflacon voor meervoudige dosering is en volg de onderstaande, van toepassing zijnde instructies voor hanteren:
  - Injectieflacons voor eenmalige dosering
    - Trek één vaccindosis van 0,3 ml op.
    - Gooi de injectieflacon en het overblijvende volume weg.
  - Injectieflacons voor meervoudige dosering
    - Injectieflacons voor meervoudige dosering bevatten 6 doses van elk 0,3 ml.
    - Reinig op aseptische wijze de stop van de injectieflacon met een antiseptisch doekje voor eenmalig gebruik.
    - Trek 0,3 ml Comirnaty JN.1 voor kinderen van 5 tot en met 11 jaar op.

  Gebruik **spuiten en/of naalden met een kleine dode ruimte** om 6 doses uit een enkele injectieflacon te kunnen optrekken. De dode ruimte van de combinatie van spuit en naald mag maximaal 35 microliter zijn. Als standaardspuiten en -naalden worden gebruikt, is er mogelijk niet voldoende volume om een zesde dosis uit een enkele injectieflacon op te trekken.
- Elke dosis moet 0,3 ml vaccin bevatten.
- Gooi de injectieflacon en het overblijvende volume weg als de hoeveelheid vaccin die in de injectieflacon overblijft, geen volledige dosis van 0,3 ml kan opleveren.
- Noteer de betreffende datum/het betreffende tijdstip op de injectieflacon. Gooi ongebruikt vaccin 12 uur nadat de injectieflacon voor het eerst is aangeprikt, weg.

Verwijderen

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

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

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

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

Injectieflacons voor eenmalige dosering

EU/1/20/1528/032

Injectieflacons voor meervoudige dosering

EU/1/20/1528/033

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21 december 2020
Datum van laatste verlenging: 10 oktober 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

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

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

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Comirnaty JN.1 3 microgram/dosis concentraat voor dispersie voor injectie
COVID-19-mRNA-vaccin

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Container	**Doses per container (zie rubriek 4.2 en 6.6)**	**Inhoud per dosis**
Injectieflacon voor meervoudige dosering (0,4 ml) (kastanjebruine dop)	10 doses van 0,2 ml na verdunning	Eén dosis (0,2 ml) bevat 3 microgram bretovameran, een COVID-19-mRNA-vaccin (nucleoside-gemodificeerd, ingebed in lipidenanodeeltjes).
Injectieflacon voor meervoudige dosering (0,48 ml) (gele dop)	3 doses van 0,3 ml na verdunning	Eén dosis (0,3 ml) bevat 3 microgram bretovameran, een COVID-19-mRNA-vaccin (nucleoside-gemodificeerd, ingebed in lipidenanodeeltjes).

Bretovameran is een enkelstrengs, 5'-*capped* boodschapper-RNA (mRNA), geproduceerd met behulp van een celvrije in-vitrotranscriptie van de overeenkomende DNA-sjablonen, die voor het virale spike-eiwit (S-eiwit) van SARS-CoV-2 coderen (Omicron JN.1).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

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

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Comirnaty JN.1 3 microgram/dosis concentraat voor dispersie voor injectie is geïndiceerd voor actieve immunisatie bij zuigelingen en kinderen van 6 maanden tot en met 4 jaar ter preventie van COVID-19 die wordt veroorzaakt door SARS-CoV-2.

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Zuigelingen en kinderen van 6 maanden tot en met 4 jaar zonder voorgeschiedenis van voltooiing van een primaire kuur tegen COVID-19 of een eerdere infectie met SARS-CoV-2
Na verdunning wordt Comirnaty JN.1 3 microgram/dosis intramusculair toegediend als een primaire kuur van 3 doses. Het wordt aanbevolen de tweede dosis 3 weken na de eerste dosis toe te dienen,

gevolgd door een derde dosis die ten minste 8 weken na de tweede dosis moet worden toegediend (zie rubriek 4.4 en 5.1).

Als een kind 5 jaar wordt tussen zijn/haar doses van de primaire kuur, moet hij/zij de primaire kuur voltooien met hetzelfde dosisniveau van 3 microgram.

Zuigelingen en kinderen van 6 maanden tot en met 4 jaar met een voorgeschiedenis van voltooiing van een primaire kuur tegen COVID-19 of een eerdere infectie met SARS-CoV-2
Na verdunning wordt Comirnaty JN.1 3 microgram/dosis intramusculair toegediend als een enkele dosis voor zuigelingen en kinderen van 6 maanden tot en met 4 jaar.

Voor personen die eerder zijn gevaccineerd met een COVID-19-vaccin moet Comirnaty JN.1 ten minste 3 maanden na de meest recente dosis van een COVID-19-vaccin worden toegediend.

Ernstig immuungecompromitteerde personen van 6 maanden tot en met 4 jaar
Bij personen die ernstig immuungecompromitteerd zijn, kunnen aanvullende doses worden toegediend in overeenstemming met de nationale aanbevelingen (zie rubriek 4.4).

Onderlinge uitwisselbaarheid
De primaire kuur bestaat uit ofwel Comirnaty, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, Comirnaty Omicron XBB.1.5 of Comirnaty JN.1 (of een combinatie), maar mag niet meer zijn dan het totale aantal doses dat vereist is als primaire kuur. De primaire kuur mag slechts eenmaal worden toegediend.

De onderlinge uitwisselbaarheid van Comirnaty met COVID-19-vaccins van andere fabrikanten is niet vastgesteld.

Pediatrische patiënten
Er zijn pediatrische formuleringen beschikbaar voor kinderen van 5 tot en met 11 jaar. Raadpleeg voor details de Samenvatting van de productkenmerken voor andere formuleringen.

De veiligheid en werkzaamheid van het vaccin bij zuigelingen jonger dan 6 maanden zijn nog niet vastgesteld.

Wijze van toediening

Comirnaty JN.1 3 microgram/dosis concentraat voor dispersie voor injectie moet na verdunning intramusculair worden toegediend (zie rubriek 6.6).

Kastanjebruine dop (injectieflacon met 10 doses)
Na verdunning bevatten de injectieflacons met een **kastanjebruine dop** van Comirnaty JN.1 **10 vaccindoses van 0,2 ml**. Om 10 doses uit een enkele injectieflacon te kunnen optrekken, moeten spuiten en/of naalden met een kleine dode ruimte worden gebruikt. De dode ruimte van de combinatie van spuit en naald mag maximaal 35 microliter zijn. Als standaardspuiten en -naalden worden gebruikt, is er mogelijk niet voldoende volume om 10 doses uit een enkele injectieflacon op te trekken. Ongeacht het type spuit en naald:

- Elke dosis moet **0,2 ml** vaccin bevatten.
- Als de hoeveelheid vaccin die in de injectieflacon overblijft geen volledige dosis van **0,2 ml** kan opleveren, moeten de injectieflacon en het overblijvende volume worden weggegooid.
- Overblijvend vaccin van meerdere injectieflacons mag niet worden samengevoegd.

Gele dop (injectieflacon met 3 doses)
Na verdunning bevatten de injectieflacons met een **gele dop** van Comirnaty JN.1 **3 vaccindoses van 0,3 ml**. Standaardspuiten en -naalden kunnen worden gebruikt om 3 doses uit een enkele injectieflacon op te trekken. Ongeacht het type spuit en naald:

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

Bij zuigelingen van 6 maanden tot jonger dan 12 maanden is de aanbevolen plaats van injectie het anterolaterale deel van het bovenbeen. Bij personen van 1 jaar en ouder is de aanbevolen plaats van injectie het anterolaterale deel van het bovenbeen, of de deltaspier.

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

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

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

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

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

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

Algemene aanbevelingen

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

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

Myocarditis en pericarditis
Er is een verhoogd risico op myocarditis en pericarditis na vaccinatie met Comirnaty. Deze aandoeningen kunnen binnen enkele dagen na vaccinatie optreden en deden zich voornamelijk voor binnen 14 dagen. Ze werden vaker waargenomen na de tweede vaccinatie, en vaker bij jongens en jonge mannen (zie rubriek 4.8). De beschikbare gegevens wijzen erop dat de meeste gevallen herstellen. In sommige gevallen was ondersteuning op de intensive care nodig en er zijn fatale gevallen waargenomen.

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg moeten alert zijn op de tekenen en symptomen van myocarditis en pericarditis. Gevaccineerde personen (waaronder ouders of zorgverleners) moeten worden geïnstrueerd om onmiddellijk medische hulp in te roepen indien zij symptomen ontwikkelen die wijzen op myocarditis of pericarditis zoals (acute en aanhoudende) pijn op de borst, kortademigheid of hartkloppingen na vaccinatie.

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg moeten de richtlijnen en/of specialisten raadplegen om deze aandoening te diagnosticeren en te behandelen.

Angstgerelateerde reacties
Angstgerelateerde reacties, waaronder vasovagale reacties (syncope), hyperventilatie of stressgerelateerde reacties (bijvoorbeeld duizeligheid, hartkloppingen, versnelde hartslag, veranderingen in bloeddruk, paresthesie, hypo-esthesie en zweten), kunnen zich in verband met het vaccinatieproces zelf voordoen. Stressgerelateerde reacties zijn tijdelijk van aard en verdwijnen vanzelf. Personen moeten worden geadviseerd dat ze de vaccinatieverlener van de symptomen op de hoogte moeten stellen voor evaluatie. Het is belangrijk dat voorzorgen worden genomen om letsel als gevolg van flauwvallen te voorkomen.

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

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

Immuungecompromitteerde personen
De werkzaamheid en veiligheid van het vaccin zijn niet beoordeeld bij immuungecompromitteerde personen, waaronder personen die met immunosuppressiva worden behandeld. De werkzaamheid van Comirnaty JN.1 kan minder zijn bij immuungecompromitteerde personen.

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

Beperkingen van de effectiviteit van het vaccin
Zoals met alle vaccins is het mogelijk dat een vaccinatie met Comirnaty JN.1 niet bij alle gevaccineerden bescherming biedt. Personen zijn mogelijk pas 7 dagen na hun vaccinatie volledig beschermd.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

Er is geen onderzoek naar gelijktijdige toediening van Comirnaty JN.1 met andere vaccins uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Comirnaty JN.1 3 microgram/dosis concentraat voor dispersie voor injectie is niet bestemd voor personen ouder dan 5 jaar.

Raadpleeg voor details over het gebruik bij personen ouder dan 5 jaar de Samenvatting van de productkenmerken voor andere formuleringen.

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

Comirnaty JN.1 heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid, op het fietsen en op het vermogen om machines te bedienen. Bepaalde bijwerkingen die in rubriek 4.8 worden vermeld, kunnen echter tijdelijk een invloed hebben op de rijvaardigheid, op het fietsen of op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De veiligheid van Comirnaty JN.1 is afgeleid van veiligheidsgegevens van de vorige Comirnaty-vaccins.

Comirnaty
Zuigelingen van 6 tot en met 23 maanden – na 3 doses
In een analyse van onderzoek 3 (fase 2/3) waren 2.176 zuigelingen (1.458 aanvankelijk goedgekeurd Comirnaty 3 mcg en 718 placebo) van 6 tot en met 23 maanden opgenomen. Op basis van gegevens in de geblindeerde, placebogecontroleerde follow-upperiode tot en met de afsluitende datum van 28 februari 2023 werden 720 zuigelingen van 6 tot en met 23 maanden die een primaire kuur van 3 doses kregen (483 Comirnaty 3 mcg en 237 placebo), na de derde dosis gedurende een mediaan van 1,7 maanden gevolgd.

De meest voorkomende bijwerkingen bij zuigelingen van 6 tot en met 23 maanden die een dosis van de primaire kuur hadden gekregen, waren prikkelbaarheid (> 60%), sufheid (> 40%), verminderde eetlust (> 30%), injectieplaatsgevoeligheid (> 20%), injectieplaatsroodheid en koorts (> 10%).

Kinderen van 2 tot en met 4 jaar – na 3 doses
In een analyse van onderzoek 3 (fase 2/3) waren 3.541 kinderen (2.368 Comirnaty 3 mcg en 1.173 placebo) van 2 tot en met 4 jaar opgenomen. Op basis van gegevens in de geblindeerde, placebogecontroleerde follow-upperiode tot en met de afsluitende datum van 28 februari 2023 werden 1.268 kinderen van 2 tot en met 4 jaar die een primaire kuur van 3 doses kregen (863 Comirnaty 3 mcg en 405 placebo), na de derde dosis gedurende een mediaan van 2,2 maanden gevolgd.

De meest voorkomende bijwerkingen bij kinderen van 2 tot en met 4 jaar die een dosis van de primaire kuur hadden gekregen, waren injectieplaatspijn en vermoeidheid (> 40%), injectieplaatsroodheid en koorts (> 10%).

Kinderen van 5 tot en met 11 jaar (d.w.z. van 5 tot jonger dan 12 jaar) – na 2 doses
In onderzoek 3 kregen in totaal 3.109 kinderen van 5 tot en met 11 jaar ten minste 1 dosis Comirnaty 10 microgram en kregen in totaal 1.538 kinderen van 5 tot en met 11 jaar een placebo. Op het moment van de analyse van fase 2/3-onderzoek 3, met gegevens tot en met de afsluitende datum van 20 mei 2022, werden 2.206 (1.481 Comirnaty 10 microgram en 725 placebo) kinderen gedurende ≥ 4 maanden na de tweede dosis in de placebogecontroleerde, geblindeerde follow-upperiode gevolgd. De veiligheidsevaluatie voor onderzoek 3 loopt nog.

Het algemene veiligheidsprofiel van Comirnaty bij deelnemers van 5 tot 11 jaar was vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel dat is waargenomen bij deelnemers van 16 jaar en ouder. De meest frequent voorkomende bijwerkingen bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar die 2 doses hadden gekregen, waren injectieplaatspijn (> 80%), vermoeidheid (> 50%), hoofdpijn (> 30%), injectieplaatsroodheid en zwelling van injectieplaats (≥ 20%), myalgie, koude rillingen en diarree (> 10%).

Kinderen van 5 tot en met 11 jaar (d.w.z. van 5 tot jonger dan 12 jaar) – na een boosterdosis
In een subgroep van onderzoek 3 kregen in totaal 2.408 kinderen van 5 tot en met 11 jaar ten minste 5 maanden (bereik van 5,3 tot 19,4 maanden) na voltooiing van de primaire reeks een boosterdosis van Comirnaty 10 mcg. De analyse van de subgroep van fase 2/3-onderzoek 3 is gebaseerd op de gegevens tot en met de afsluitende datum van 28 februari 2023 (mediane follow-upperiode van 6,4 maanden).

Het algemene veiligheidsprofiel voor de boosterdosis was vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel waargenomen na de primaire kuur. De meest frequent voorkomende bijwerkingen na de boosterdosis bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar waren injectieplaatspijn (> 60%), vermoeidheid (> 30%), hoofdpijn (> 20%), myalgie, koude rillingen, injectieplaatsroodheid en zwelling van injectieplaats (> 10%).

Adolescenten van 12 tot 15 jaar – na 2 doses
In een analyse van langetermijn-veiligheidsfollow-up in onderzoek 2 waren 2.260 adolescenten (1.131 Comirnaty en 1.129 placebo) 12 tot 15 jaar oud. Van hen werden 1.559 adolescenten (786 Comirnaty en 773 placebo) gevolgd gedurende ≥ 4 maanden na de tweede dosis.

Het algemene veiligheidsprofiel van Comirnaty bij adolescenten van 12 tot 15 jaar was vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel dat is waargenomen bij deelnemers van 16 jaar en ouder. De meest frequent voorkomende bijwerkingen bij adolescenten van 12 tot 15 jaar die 2 doses hadden gekregen, waren injectieplaatspijn (> 90%), vermoeidheid en hoofdpijn (> 70%), myalgie en koude rillingen (> 40%), artralgie en pyrexie (> 20%).

Deelnemers van 16 jaar en ouder – na 2 doses
In onderzoek 2 kregen in totaal 22.026 deelnemers van 16 jaar of ouder ten minste 1 dosis Comirnaty 30 microgram en kregen in totaal 22.021 deelnemers van 16 jaar of ouder een placebo (waaronder respectievelijk 138 en 145 adolescenten van 16 en 17 jaar oud in de vaccingroep en de placebogroep). In totaal kregen 20.519 deelnemers van 16 jaar of ouder 2 doses Comirnaty.

Op het moment van de analyse van onderzoek 2, met de afsluitende datum van 13 maart 2021 voor de gegevens van de placebogecontroleerde, geblindeerde follow-upperiode tot en met de datum van opheffen van de blindering voor de deelnemers, werden in totaal 25.651 (58,2%) deelnemers (13.031 Comirnaty en 12.620 placebo) van 16 jaar en ouder gedurende ≥ 4 maanden na de tweede dosis gevolgd. Deze analyse omvatte in totaal 15.111 (7.704 Comirnaty en 7.407 placebo) deelnemers van 16 tot en met 55 jaar oud en in totaal 10.540 (5.327 Comirnaty en 5.213 placebo) deelnemers van 56 jaar en ouder.

De meest frequent voorkomende bijwerkingen bij deelnemers van 16 jaar en ouder die 2 doses hadden gekregen, waren injectieplaatspijn (> 80%), vermoeidheid (> 60%), hoofdpijn (> 50%), myalgie (> 40%), koude rillingen (> 30%), artralgie (> 20%), pyrexie en zwelling van injectieplaats (> 10%); ze waren doorgaans licht of matig intens en verdwenen binnen een paar dagen na vaccinatie. Een iets lagere frequentie van reactogeniciteitsvoorvallen ging gepaard met een hogere leeftijd.

Het veiligheidsprofiel bij 545 deelnemers van 16 jaar en ouder die Comirnaty kregen en seropositief waren voor SARS-CoV-2 in de uitgangssituatie was vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel dat is waargenomen bij de algemene populatie.

Deelnemers van 12 jaar en ouder – na een boosterdosis
Een subgroep van deelnemers van fase 2/3-onderzoek 2 met daarin 306 volwassenen van 18 tot 55 jaar oud, die de oorspronkelijke kuur van 2 doses Comirnaty hadden voltooid, kregen ongeveer 6 maanden (bereik van 4,8 tot 8,0 maanden) na toediening van dosis 2 een boosterdosis van Comirnaty. Voor deelnemers die een boosterdosis kregen, bedroeg de mediane follow-upperiode in het algemeen 8,3 maanden (bereik: 1,1 tot 8,5 maanden) en voor 301 deelnemers bedroeg de follow-upperiode ≥ 6 maanden na de boosterdosis tot de afsluitende datum (22 november 2021).

Het algemene veiligheidsprofiel voor de boosterdosis was vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel waargenomen na 2 doses. De meest frequent voorkomende bijwerkingen bij deelnemers van 18 tot 55 jaar oud waren injectieplaatspijn (> 80%), vermoeidheid (> 60%), hoofdpijn (> 40%), myalgie (> 30%), koude rillingen en artralgie (> 20%).

In onderzoek 4, een placebogecontroleerd boosteronderzoek, kregen deelnemers van 16 jaar en ouder die uit onderzoek 2 werden gerekruteerd ten minste 6 maanden na de tweede dosis Comirnaty een boosterdosis van Comirnaty (5.081 deelnemers) of placebo (5.044 deelnemers). Voor deelnemers die een boosterdosis kregen, bedroeg de mediane follow-upperiode in het algemeen 2,8 maanden (bereik: 0,3 tot 7,5 maanden) na de boosterdosis in de geblindeerde, placebogecontroleerde follow-upperiode tot de afsluitende datum (8 februari 2022). Van deze deelnemers werden 1.281 deelnemers (895 Comirnaty en 386 placebo) gevolgd gedurende ≥ 4 maanden na de boosterdosis van Comirnaty. Er werden geen nieuwe bijwerkingen van Comirnaty vastgesteld.

Een subgroep van deelnemers van fase 2/3-onderzoek 2 met daarin 825 adolescenten van 12 tot 15 jaar oud, die de oorspronkelijke kuur van 2 doses Comirnaty hadden voltooid, kregen ongeveer 11,2 maanden (bereik van 6,3 tot 20,1 maanden) na toediening van dosis 2 een boosterdosis van Comirnaty. Voor deelnemers die een boosterdosis kregen, bedroeg de mediane follow-upperiode in het algemeen 9,5 maanden (bereik: 1,5 tot 10,7 maanden) op basis van de gegevens tot en met de afsluitende datum (3 november 2022). Er werden geen nieuwe bijwerkingen van Comirnaty vastgesteld.

Boosterdosis na primaire vaccinatie met een ander goedgekeurd COVID-19-vaccin
In 5 onafhankelijke onderzoeken naar het gebruik van een boosterdosis van Comirnaty bij personen die de primaire vaccinatie hadden voltooid met een ander goedgekeurd COVID-19-vaccin (heterologe boosterdosis), werden geen nieuwe veiligheidsproblemen vastgesteld.

Voor Omicron aangepast Comirnaty
Zuigelingen van 6 tot en met 23 maanden – na de boosterdosis (vierde dosis)
In een subgroep van onderzoek 6 (fase 3) kregen 39 deelnemers van 6 tot en met 23 maanden die 3 doses van Comirnaty hadden voltooid, een boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 microgram) 2,1 tot 8,6 maanden na toediening van dosis 3. Deelnemers die een boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 kregen, werden gedurende een mediane periode van ten minste 1,7 maanden gevolgd.

Het algemene veiligheidsprofiel voor de boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 was vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel waargenomen na 3 doses. De meest frequent voorkomende bijwerkingen bij deelnemers van 6 tot en met 23 maanden waren prikkelbaarheid (> 20%), verminderde eetlust (> 10%) en sufheid (> 10%).

Kinderen van 2 tot en met 4 jaar – na de boosterdosis (vierde dosis)
In een subgroep van onderzoek 6 (fase 3) kregen 124 deelnemers van 2 tot en met 4 jaar die 3 doses van Comirnaty hadden voltooid, een boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 microgram) 2,2 tot 8,6 maanden na toediening van dosis 3. Deelnemers die een boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 kregen, werden gedurende een mediane periode van ten minste 1,8 maanden gevolgd.

Het algemene veiligheidsprofiel voor de boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 was vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel waargenomen na 3 doses. De meest frequent voorkomende bijwerkingen bij deelnemers van 2 tot en met 4 jaar waren injectieplaatspijn (> 30%) en vermoeidheid (> 10%).

Kinderen van 5 tot en met 11 jaar (d.w.z. van 5 tot jonger dan 12 jaar) – na de boosterdosis (vierde dosis)
In een subgroep van onderzoek 6 (fase 3) kregen 113 deelnemers van 5 tot en met 11 jaar die 3 doses van Comirnaty hadden voltooid, een boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 microgram) 2,6 tot 8,5 maanden na toediening van dosis 3. Deelnemers die een boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 kregen, werden gedurende een mediane periode van ten minste 1,6 maanden gevolgd.

Het algemene veiligheidsprofiel voor de boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 was vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel waargenomen na 3 doses. De meest frequent voorkomende bijwerkingen bij deelnemers van 5 tot en met 11 jaar waren injectieplaatspijn (> 60%), vermoeidheid (> 40%), hoofdpijn (> 20%) en spierpijn (> 10%).

Deelnemers van 12 jaar en ouder – na een boosterdosis van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (vierde dosis)
In een subgroep van onderzoek 5 (fase 2/3) kregen 107 deelnemers van 12 tot en met 17 jaar, 313 deelnemers van 18 tot en met 55 jaar en 306 deelnemers van 56 jaar en ouder die 3 doses van Comirnaty hadden voltooid, een boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5

(15/15 microgram) 5,4 tot 16,9 maanden na toediening van dosis 3. Deelnemers die een boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 kregen, werden gedurende een mediane periode van ten minste 1,5 maanden gevolgd.

Het algemene veiligheidsprofiel voor de boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 was vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel waargenomen na 3 doses. De meest frequent voorkomende bijwerkingen bij deelnemers van 12 jaar en ouder waren injectieplaatspijn (> 60%), vermoeidheid (> 50%), hoofdpijn (> 40%), spierpijn (> 20%), koude rillingen (> 10%) en gewrichtspijn (> 10%).

Lijst in tabelvorm van bijwerkingen afkomstig van klinische onderzoeken met Comirnaty en Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 en van ervaring met Comirnaty na verlening van de handelsvergunning bij personen van 6 maanden en ouder

Bijwerkingen die zijn waargenomen tijdens klinische onderzoeken worden hieronder vermeld overeenkomstig de volgende frequentiecategorieën: zeer vaak (≥1/10), vaak (≥1/100, <1/10), soms (≥1/1.000, <1/100), zelden (≥1/10.000, <1/1.000), zeer zelden (<1/10.000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1. Bijwerkingen van Comirnaty en Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 in klinische onderzoeken en bij ervaring met Comirnaty na verlening van de handelsvergunning bij personen van 6 maanden en ouder

Systeem/orgaanklasse	**Frequentie**	**Bijwerkingen**
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Vaak	Lymfadenopathie[a]
Immuunsysteemaandoeningen	Soms	Overgevoeligheidsreacties (bijv. rash[i], pruritus, urticaria, angio-oedeem[b])
	Niet bekend	Anafylaxie
Voedings- en stofwisselings-stoornissen	Soms	Verminderde eetlust[j]
Psychische stoornissen	Zeer vaak	Prikkelbaarheid[k]
	Soms	Insomnia
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Hoofdpijn; sufheid[k]
	Soms	Duizeligheid[d]; lethargie
	Zelden	Acute perifere gelaatsparalyse[c]
	Niet bekend	Paresthesie[d]; hypo-esthesie[d]
Hartaandoeningen	Zeer zelden	Myocarditis[d]; pericarditis[d]
Maagdarmstelselaandoeningen	Zeer vaak	Diarree[d]
	Vaak	Nausea; braken[d]
Huid- en onderhuidaandoeningen	Soms	Hyperhidrose; nachtzweten
	Niet bekend	Erythema multiforme[d]
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Zeer vaak	Artralgie; myalgie
	Soms	Pijn in extremiteit[e]
Voortplantings-stelsel- en borstaandoeningen	Niet bekend	Hevige menstruele bloedingen[l]
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Injectieplaatspijn; injectieplaatsge-voeligheid[k]; vermoeidheid; koude rillingen; pyrexie[f]; zwelling van injectieplaats
	Vaak	Injectieplaatsroodheid[h]
	Soms	Asthenie; malaise; injectieplaats-pruritus
	Niet bekend	Uitgebreide zwelling van de gevaccineerde ledemaat[d]; zwelling van het gezicht[g]

a. Bij deelnemers van 5 jaar en ouder werd een hogere frequentie van lymfadenopathie gemeld na een boosterdosis (≤ 2,8%) dan na een primaire dosis (≤ 0,9%) van het vaccin.

b. De frequentiecategorie voor angio-oedeem is ‘zelden’.
c. Gedurende de follow-upperiode voor de veiligheid van het klinische onderzoek tot 14 november 2020 is acute perifere gelaatsparalyse (of verlamming) gemeld door vier deelnemers in de groep met het COVID-19-mRNA-vaccin. De gelaatsparalyse startte op dag 37 na dosis 1 (die deelnemer kreeg dosis 2 niet) en op dag 3, 9 en 48 na dosis 2. Er zijn geen gevallen van acute perifere gelaatsparalyse (of verlamming) gemeld in de placebogroep.
d. Bijwerkingen vastgesteld na verlening van de handelsvergunning.
e. Verwijst naar de gevaccineerde arm.
f. Een hogere frequentie van pyrexie is waargenomen na de tweede dosis in vergelijking met de eerste dosis.
g. In de postmarketingfase is melding gemaakt van zwelling van het gezicht bij personen die het vaccin toegediend kregen die eerder huidvullers (‘fillers’) hebben gebruikt.
h. Injectieplaatsroodheid kwam met een hogere frequentie (zeer vaak) voor bij deelnemers van 6 maanden tot en met 11 jaar.
i. De frequentiecategorie voor rash is ‘vaak’ bij deelnemers van 6 tot en met 23 maanden.
j. De frequentiecategorie voor verminderde eetlust is ‘zeer vaak’ bij deelnemers van 6 tot en met 23 maanden.
k. Prikkelbaarheid, injectieplaatsgevoeligheid en sufheid betreffen deelnemers van 6 tot en met 23 maanden.
l. De meeste gevallen bleken niet ernstig en tijdelijk van aard te zijn.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Myocarditis en pericarditis
Het verhoogde risico op myocarditis na vaccinatie met Comirnaty is het grootst bij jongens en jonge mannen (zie rubriek 4.4).

In twee grote Europese farmaco-epidemiologische studies werd het extra risico bij jongens en jonge mannen na de tweede dosis Comirnaty geraamd. Uit één studie bleek dat er bij mannen van 12-29 jaar in een periode van 7 dagen na de tweede dosis ongeveer 0,265 (95%-BI 0,255 - 0,275) meer gevallen van myocarditis per 10.000 personen optraden dan bij niet-blootgestelde personen. In een andere studie traden er bij mannen van 16-24 jaar in een periode van 28 dagen na de tweede dosis 0,56 (95%-BI 0,37 - 0,74) meer gevallen van myocarditis per 10.000 personen op dan bij niet-blootgestelde personen.

Beperkte gegevens duiden erop dat het risico op myocarditis en pericarditis na vaccinatie met Comirnaty bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar lager is dan bij de leeftijd van 12 tot en met 17 jaar.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico’s van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

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

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: vaccins, virale vaccins, ATC-code: J07BN01

Werkingsmechanisme

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

Werkzaamheid

Voor Omicron aangepast Comirnaty
Immunogeniciteit bij zuigelingen en kinderen van 6 maanden tot en met 4 jaar – na de boosterdosis (vierde dosis)
In een analyse van een subgroep van onderzoek 6 kregen 60 deelnemers van 6 maanden tot en met 4 jaar die eerder 3 doses van Comirnaty 3 microgram/dosis concentraat voor dispersie hadden gekregen, een boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 microgram). De resultaten omvatten immunogeniciteitsgegevens van een vergelijkende subgroep met deelnemers van 6 maanden tot en met 4 jaar in onderzoek 3 die 3 doses van Comirnaty 3 microgram/dosis concentraat voor dispersie hadden gekregen.

Eén (1) maand na een boosterdosis (vierde dosis) induceerde een boosterdosis met Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 microgram) hogere voor Omicron BA.4-5 specifieke neutraliserende titers (ongeacht de SARS-CoV-2-status bij de uitgangssituatie), vergeleken met de titers in de vergelijkende groep die 3 doses van Comirnaty 3 microgram/dosis concentraat voor dispersie had gekregen. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 microgram) leidde ook tot vergelijkbare, voor de referentiestam specifieke titers, vergeleken met de titers in de vergelijkende groep.

De immunogeniciteitsresultaten van het vaccin na een boosterdosis bij deelnemers van 6 maanden tot en met 4 jaar worden in tabel 2 gegeven.

Tabel 2. Geometrisch gemiddelde titers – subgroep van onderzoek 6 – deelnemers met of zonder bewijs van infectie – 6 maanden tot en met 4 jaar oud – evalueerbare immunogeniciteitspopulatie

Neutralisatie-test voor SARS-CoV-2	Leef-tijds-groep	Tijdpunt voor bloedafname[a]	Vaccingroep (zoals toegewezen/gerandomiseerd)			
			Onderzoek 6 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 1,5/1,5 microgram Dosis 4 en 1 maand na dosis 4		Onderzoek 3 Comirnaty 3 microgram Dosis 3 en 1 maand na dosis 3	
			n[b]	GMT[c] (95%-BI[c])	n[b]	GMT[c] (95%-BI[c])
Omicron BA.4-5 - NT50 (titer)[d]	6 maanden tot en met 4 jaar	Vóór vaccinatie	54	192,5 (120,4; 307,8)	54	70,5 (51,1; 97,2)
		1 maand	58	1.695,2 (1.151,8; 2.494,9)	54	607,9 (431,1; 857,2)
Referentiestam - NT50 (titer)[d]	6 maanden tot en met 4 jaar	Vóór vaccinatie	57	2.678,1 (1.913,0; 3.749,2)	53	776,8 (536,4; 1.125,0)
		1 maand	58	9.733,0 (7.708,2; 12.289,6)	53	9.057,3 (7.223,4; 11.356,8)

Afkortingen: BI = betrouwbaarheidsinterval; GMT = geometrisch gemiddelde titer; LLOQ = *lower limit of quantitation* (onderste grens van kwantificatie); NT50 = 50% neutraliserende titer; SARS-CoV-2 = *severe acute respiratory syndrome*-coronavirus 2.

a. In het protocol gespecificeerd tijdpunt voor bloedafname.
b. n = aantal deelnemers met geldige en vastgestelde testresultaten voor de gespecificeerde test bij het vermelde tijdpunt voor bloedafname.
c. GMT's en 2-zijdige 95%-BI's zijn berekend door middel van de machtsverheffing van de gemiddelde logaritme van de titers en de overeenkomstige BI's (gebaseerd op de t-distributie van Student). Testresultaten lager dan de LLOQ werden vastgelegd op 0,5 × LLOQ.
d. NT50 voor SARS-CoV-2 zijn bepaald met gebruikmaking van een gevalideerd testplatform met 384 wells (oorspronkelijke stam [USA-WA1/2020, geïsoleerd in januari 2020] en Omicron B.1.1.529 subvariant BA.4/BA.5).

Immunogeniciteit bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar (d.w.z. van 5 tot jonger dan 12 jaar) – na de boosterdosis (vierde dosis)

In een analyse van een subgroep van onderzoek 6 kregen 103 deelnemers van 5 tot en met 11 jaar die eerder een primaire reeks van 2 doses en een boosterdosis van Comirnaty hadden gekregen, een boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. De resultaten omvatten immunogeniciteitsgegevens van een vergelijkende subgroep met deelnemers van 5 tot en met 11 jaar in onderzoek 3 die 3 doses van Comirnaty kregen. Bij deelnemers van 5 tot en met 11 jaar die een vierde dosis van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 kregen en deelnemers van 5 tot en met 11 jaar die een derde dosis van Comirnaty kregen, was respectievelijk 57,3% en 58,4% positief voor SARS-CoV-2 bij de uitgangssituatie.

De immuunrespons 1 maand na een boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 induceerde doorgaans vergelijkbare, met de voor Omicron BA.4/BA.5 specifieke neutraliserende titers, vergeleken met de titers in de vergelijkende groep die 3 doses van Comirnaty kreeg. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 leidde ook tot vergelijkbare, voor de referentiestam specifieke titers, vergeleken met de titers in de vergelijkende groep.

De immunogeniciteitsresultaten van het vaccin na een boosterdosis bij deelnemers van 5 tot en met 11 jaar worden in tabel 3 gegeven.

Tabel 3. Onderzoek 6 – geometrisch gemiddelde ratio en geometrisch gemiddelde titers – deelnemers met of zonder bewijs van SARS-CoV-2-infectie – 5 tot en met 11 jaar oud – evalueerbare immunogeniciteitspopulatie

Neutralisatie-test voor SARS-CoV-2	Tijdpunt voor bloed-afname[a]	Vaccingroep (zoals toegewezen/gerandomiseerd)				
		Onderzoek 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5) 10 microgram Dosis 4 en 1 maand na dosis 4		Onderzoek 3 Comirnaty 10 microgram Dosis 3 en 1 maand na dosis 3		Onderzoek 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5)/Comirnaty 10 microgram
		n[b]	GMT[c] (95%-BI[c])	n[b]	GMT[c] (95%-BI[c])	GMR[d] (95%-BI[d])
Omicron BA.4-5 - NT50 (titer)[e]	Vóór vaccinatie	102	488,3 (361,9; 658,8)	112	248,3 (187,2; 329,5)	-
	1 maand	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)
Referentiestam - NT50 (titer)[e]	Vóór vaccinatie	102	2.904,0 (2.372,6; 3.554,5)	113	1.323,1 (1.055,7; 1.658,2)	-
	1 maand	102	8.245,9 (7.108,9; 9.564,9)	113	7.235,1 (6.331,5; 8.267,8)	-

Afkortingen: BI = betrouwbaarheidsinterval; GMR = geometrisch gemiddelde ratio; GMT = geometrisch gemiddelde titer; LLOQ = *lower limit of quantitation* (onderste grens van kwantificatie); LS = *least squares* (kleinste kwadraten); N-bindend = nucleoproteïnebindend voor SARS-CoV-2; NT50 = 50% neutraliserende titer; SARS-CoV-2 = *severe acute respiratory syndrome*-coronavirus 2.

a. In het protocol gespecificeerd tijdpunt voor bloedafname.
b. n = aantal deelnemers met geldige en vastgestelde testresultaten voor de gespecificeerde test bij het vermelde tijdpunt voor bloedafname.
c. GMT's en 2-zijdige 95%-BI's zijn berekend door middel van de machtsverheffing van de gemiddelde logaritme van de titers en de overeenkomstige BI's (gebaseerd op de t-distributie van Student). Testresultaten lager dan de LLOQ werden vastgelegd op 0,5 × LLOQ.
d. GMR's en 2-zijdige 95%-BI's zijn berekend door middel van machtsverheffing van het verschil van LS-gemiddelden voor de test en de overeenkomstige BI's op basis van de analyse van logaritmisch getransformeerde testresultaten met gebruikmaking van een model van lineaire regressie met logaritmisch getransformeerde neutraliserende titers in de uitgangssituatie, infectiestatus na de uitgangssituatie en vaccingroep als covariabelen.
e. NT50 voor SARS-CoV-2 zijn bepaald met gebruikmaking van een gevalideerd testplatform met 384 wells (oorspronkelijke stam [USA-WA1/2020, geïsoleerd in januari 2020] en Omicron B.1.1.529 subvariant BA.4/BA.5).

Immunogeniciteit bij deelnemers van 12 jaar en ouder – na de boosterdosis (vierde dosis)
In een analyse van een subgroep van onderzoek 5 kregen 105 deelnemers van 12 tot en met 17 jaar, 297 deelnemers van 18 tot en met 55 jaar en 286 deelnemers van 56 jaar en ouder die eerder een primaire reeks van 2 doses en een boosterdosis van Comirnaty hadden gekregen, een boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. Bij deelnemers van 12 tot en met 17 jaar, 18 tot en met 55 jaar en 56 jaar en ouder was respectievelijk 75,2%, 71,7% en 61,5% positief voor SARS-CoV-2 bij de uitgangssituatie.

Analyses van 50% neutraliserende antistoftiters (NT50) tegen Omicron BA.4-5 en tegen een referentiestam bij deelnemers van 56 jaar en ouder die een boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 kregen in onderzoek 5, vergeleken met een subgroep van deelnemers van onderzoek 4 die een boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty kregen, toonden superioriteit aan van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 ten opzichte van Comirnaty op basis van geometrisch gemiddelde ratio (GMR), niet-inferioriteit op basis van verschil in percentages voor serologische respons met betrekking tot een respons tegen Omicron BA.4-5 en niet-inferioriteit van immuunrespons tegen de referentiestam op basis van GMR (tabel 4).

Analyses van NT50 tegen Omicron BA.4/BA.5 bij deelnemers van 18 tot en met 55 jaar, vergeleken met deelnemers van 56 jaar en ouder, die een boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 kregen in onderzoek 5 toonden niet-inferioriteit aan van respons tegen

Omicron BA.4-5 bij deelnemers van 18 tot en met 55 jaar, vergeleken met deelnemers van 56 jaar en ouder, voor zowel GMR als verschil in percentages voor serologische respons (tabel 4).

Het onderzoek beoordeelde ook het niveau van NT50 van de stam tegen Omicron BA.4-5 SARS-CoV-2 en de referentiestam vóór vaccinatie en 1 maand na vaccinatie bij deelnemers die een boosterdosis (vierde dosis) kregen (tabel 5).

Tabel 4. GMT's (NT50) voor SARS-CoV-2 en verschil in percentages van deelnemers met serologische respons 1 maand na de vaccinatiekuur – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 van onderzoek 5 en Comirnaty van subgroep van onderzoek 4 – deelnemers met en zonder bewijs van SARS-CoV-2-infectie – evalueerbare immunogeniciteitspopulatie

GMT's (NT50) voor SARS-CoV-2 1 maand na de vaccinatiekuur								
	Onderzoek 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				**Subgroep van onderzoek 4 Comirnaty**		**Vergelijking leeftijdsgroep**	**Vergelijking vaccingroep**
	18 tot en met 55 jaar		**56 jaar en ouder**		**56 jaar en ouder**		**Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 18 tot en met 55 jaar/≥ 56 jaar**	**≥ 56 jaar Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 /Comirnaty**
Neutralisatietest voor SARS-CoV-2	**n[a]**	**GMT[c] (95%-BI[c])**	**n[a]**	**GMT[b] (95%-BI[b])**	**n[a]**	**GMT[b] (95%-BI[b])**	**GMR[c] (95%-BI[c])**	**GMR[c] (95%-BI[c])**
Omicron BA.4-5 - NT50 (titer)[d]	297	4.455,9 (3.851,7; 5.154,8)	284	4.158,1 (3.554,8; 4.863,8)	282	938,9 (802,3; 1.098,8)	0,98 (0,83; 1,16)[e]	2,91 (2,45; 3,44)[f]
Referentiestam – NT50 (titer)[d]	-	-	286	16.250,1 (14.499,2; 18.212,4)	289	10.415,5 (9.366,7; 11.581,8)	-	1,38 (1,22; 1,56)[g]
Verschil in percentages van deelnemers met serologische respons 1 maand na de vaccinatiekuur								
	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				**Subgroep van onderzoek 4 Comirnaty**		**Vergelijking leeftijdsgroep**	**Vergelijking vaccingroep ≥ 56 jaar**
	18 tot en met 55 jaar		**56 jaar en ouder**		**56 jaar en ouder**		**Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 18 tot en met 55 jaar/≥ 56 jaar**	**Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 /Comirnaty**
Neutralisatietest voor SARS-CoV-2	**N[h]**	**n[i] (%) (95%-BI[k])**	**N[h]**	**n[i] (%) (95%-BI[k])**	**N[h]**	**n[i] (%) (95%-BI[j])**	**Verschil[k] (95%-BI[l])**	**Verschil[k] (95%-BI[l])**
Omicron BA.4-5 - NT50 (titer)[d]	294	180 (61,2) (55,4; 66,8)	282	188 (66,7) (60,8; 72,1)	273	127 (46,5) (40,5; 52,6)	-3,03 (-9,68; 3,63)[m]	26,77 (19,59; 33,95)[n]

Afkortingen: BI = betrouwbaarheidsinterval; GMR = geometrisch gemiddelde ratio; GMT = geometrisch gemiddelde titer; LLOQ = *lower limit of quantitation* (onderste grens van kwantificatie); LS = *least squares* (kleinste kwadraten); NT50 = 50% neutraliserende titer; SARS-CoV-2 = *severe acute respiratory syndrome*-coronavirus 2.
Opmerking: Serologische respons wordt gedefinieerd als het bereiken van een ≥ 4-voudige stijging ten opzichte van de uitgangssituatie. Als de meting in de uitgangssituatie lager is dan de LLOQ, wordt een testresultaat van ≥ 4 × LLOQ na vaccinatie beschouwd als een serologische respons

a. n = aantal deelnemers met geldige en vastgestelde testresultaten voor de gespecificeerde test bij het vermelde tijdpunt voor bloedafname.
b. GMT's en 2-zijdige 95%-BI's zijn berekend door middel van de machtsverheffing van de gemiddelde logaritme van de titers en de overeenkomstige BI's (gebaseerd op de t-distributie van Student). Testresultaten lager dan de LLOQ werden vastgelegd op 0,5 × LLOQ.
c. GMR's en 2-zijdige 95%-BI's zijn berekend door middel van machtsverheffing van het verschil van LS-gemiddelden en de overeenkomstige BI's op basis van de analyse van logaritmisch getransformeerde neutraliserende titers met gebruikmaking van een model van lineaire regressie met de termen neutraliserende titer in de uitgangssituatie (logaritmische schaal) en vaccingroep of leeftijdsgroep.
d. NT50 voor SARS-CoV-2 zijn bepaald met gebruikmaking van een gevalideerd testplatform met 384 wells (oorspronkelijke stam [USA-WA1/2020, geïsoleerd in januari 2020] en Omicron B.1.1.529 subvariant BA.4/BA.5).
e. Niet-inferioriteit wordt verklaard als de onderste grens van het 2-zijdige 95%-BI voor de GMR groter is dan 0,67.
f. Superioriteit wordt verklaard als de onderste grens van het 2-zijdige 95%-BI voor de GMR groter is dan 1.
g. Niet-inferioriteit wordt verklaard als de onderste grens van het 2-zijdige 95%-BI voor de GMR groter is dan 0,67 en de puntschatting van de GMR ≥ 0,8 is.
h. N = aantal deelnemers met geldige en vastgestelde testresultaten voor de gespecificeerde test op zowel het tijdpunt vóór vaccinatie als het vermelde tijdpunt voor bloedafname. Deze waarde is de noemer voor de procentuele berekening.
i. n = aantal deelnemers met serologische respons voor de vermelde test op het vermelde tijdpunt voor bloedafname.
j. Exact 2-zijdig BI, gebaseerd op de Clopper-Pearson-methode.
k. Verschil in aantallen, uitgedrukt in procenten.
l. 2-zijdig BI gebaseerd op de Miettinen-Nurminen-methode, gestratificeerd volgens categorie van neutraliserende titer bij de uitgangssituatie (< mediaan, ≥ mediaan) voor het verschil in aantallen. De mediaan van neutraliserende titers bij de uitgangssituatie werd berekend op basis van de gebundelde gegevens in 2 vergelijkende groepen.
m. Niet-inferioriteit wordt verklaard als de onderste grens van het 2-zijdige 95%-BI voor het verschil in percentages van deelnemers met serologische respons >- 10% is.
n. Niet-inferioriteit wordt verklaard als de onderste grens van het 2-zijdige 95%-BI voor het verschil in percentages van deelnemers met serologische respons >- 5% is.

Tabel 5. Geometrisch gemiddelde titers – subgroepen met Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 van onderzoek 5 – vóór en 1 maand na een boosterdosis (vierde dosis) – deelnemers van 12 jaar en ouder – met of zonder bewijs van infectie – evalueerbare immunogeniciteitspopulatie

Neutralisatietest voor SARS-CoV-2	**Tijdpunt voor bloedafname**	**Comirnaty Original/Omicron BA.4-5**					
		12 tot en met 17 jaar		**18 tot en met 55 jaar**		**56 jaar en ouder**	
		n[b]	**GMT[c] (95%-BI[c])**	**n[b]**	**GMT[c] (95%-BI[c])**	**n[b]**	**GMT[c] (95%-BI[c])**
Omicron BA.4-5 - NT50 (titer)[d]	Vóór vaccinatie	104	1.105,8 (835,1; 1.464,3)	294	569,6 (471,4; 688,2)	284	458,2 (365,2; 574,8)
	1 maand	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)
Referentiestam – NT50 (titer)[d]	Vóór vaccinatie	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 maand	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)

Afkortingen: BI = betrouwbaarheidsinterval; GMT = geometrisch gemiddelde titer; LLOQ = *lower limit of quantitation* (onderste grens van kwantificatie); NT50 = 50% neutraliserende titer; SARS-CoV-2 = *severe acute respiratory syndrome*-coronavirus 2.
a. In het protocol gespecificeerd tijdpunt voor bloedafname.
b. n = aantal deelnemers met geldige en vastgestelde testresultaten voor de gespecificeerde test bij het vermelde tijdpunt voor bloedafname.

c. GMT's en 2-zijdige 95%-BI's zijn berekend door middel van de machtsverheffing van de gemiddelde logaritme van de titers en de overeenkomstige BI's (gebaseerd op de t-distributie van Student). Testresultaten lager dan de LLOQ werden vastgelegd op 0,5 × LLOQ.
d. NT50 voor SARS-CoV-2 zijn bepaald met gebruikmaking van een gevalideerd testplatform met 384 wells (oorspronkelijke stam [USA-WA1/2020, geïsoleerd in januari 2020] en Omicron B.1.1.529 subvariant BA.4-5).

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

Werkzaamheid bij deelnemers van 16 jaar en ouder – na 2 doses
In het fase 2/3-deel van onderzoek 2 werden, op basis van gegevens die zijn verzameld tot en met 14 november 2020, ongeveer 44.000 deelnemers in gelijke mate gerandomiseerd; ze moesten 2 doses van het aanvankelijk goedgekeurde COVID-19-mRNA-vaccin of een placebo krijgen. De werkzaamheidsanalyses omvatten deelnemers die hun tweede vaccinatie binnen 19 tot 42 dagen na hun eerste vaccinatie kregen. De meerderheid (93,1%) van de gevaccineerden kreeg de tweede dosis 19 dagen tot 23 dagen na dosis 1. Volgens de planning worden de deelnemers gedurende maximaal 24 maanden na dosis 2 gevolgd, voor beoordelingen van de veiligheid en werkzaamheid tegen COVID-19. In het klinische onderzoek moesten de deelnemers een minimale tussenperiode van 14 dagen vóór en na toediening van een influenzavaccin in acht nemen om ofwel placebo of het COVID-19-mRNA-vaccin te krijgen. In het klinische onderzoek moesten de deelnemers een minimale tussenperiode van 60 dagen vóór en na ontvangst van bloed-/plasmaproducten of immunoglobulinen in acht nemen gedurende het gehele onderzoek en tot voltooiing ervan om ofwel placebo of het COVID-19-mRNA-vaccin te krijgen.

De populatie voor de analyse van het primaire werkzaamheidseindpunt bestond uit 36.621 deelnemers van 12 jaar en ouder (18.242 in de groep met het COVID-19-mRNA-vaccin en 18.379 in de placebogroep) voor wie er geen bewijzen waren voor een eerdere infectie met SARS-CoV-2 tot en met 7 dagen na de tweede dosis. Verder waren 134 deelnemers 16 tot en met 17 jaar oud (66 in de groep met het COVID-19-mRNA-vaccin en 68 in de placebogroep) en waren 1.616 deelnemers 75 jaar en ouder (804 in de groep met het COVID-19-mRNA-vaccin en 812 in de placebogroep).

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

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

Informatie over de werkzaamheid van het vaccin wordt gegeven in tabel 6.

Tabel 6. Werkzaamheid van het vaccin – eerste optreden van COVID-19 vanaf 7 dagen na dosis 2, volgens leeftijdssubgroep – deelnemers zonder bewijs van infectie vóór 7 dagen na dosis 2 – evalueerbare populatie voor werkzaamheid (7 dagen)

Eerste optreden van COVID-19 vanaf 7 dagen na dosis 2 bij deelnemers zonder bewijs van eerdere SARS-CoV-2-infectie*			
Subgroep	**COVID-19-mRNA-vaccin Na = 18.198 Gevallen n1b Bewakingsperiodec (n2d)**	**Placebo Na = 18.325 Gevallen n1b Bewakingsperiodec (n2d)**	**Werkzaamheid van vaccin % (95%-BI)e**
Alle deelnemers	8 2,214 (17.411)	162 2,222 (17.511)	95,0 (90,0; 97,9)
16 tot en met 64 jaar	7 1,706 (13.549)	143 1,710 (13.618)	95,1 (89,6; 98,1)
65 jaar en ouder	1 0,508 (3.848)	19 0,511 (3.880)	94,7 (66,7; 99,9)
65 tot en met 74 jaar	1 0,406 (3.074)	14 0,406 (3.095)	92,9 (53,1; 99,8)
75 jaar en ouder	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1; 100,0)

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

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

a. N = aantal deelnemers in de gespecificeerde groep.
b. n1 = aantal deelnemers die voldoen aan de definitie voor het eindpunt.
c. Totale bewakingsperiode in 1.000 persoonsjaren voor het gegeven eindpunt voor alle deelnemers binnen elke groep die risico lopen op het eindpunt. De periode voor het verzamelen van gevallen van COVID-19 loopt vanaf 7 dagen na dosis 2 tot het einde van de bewakingsperiode.
d. n2 = aantal deelnemers die risico lopen op het eindpunt.
e. Het tweezijdige betrouwbaarheidsinterval (BI) voor de werkzaamheid van het vaccin is afgeleid op basis van de voor de bewakingsperiode aangepaste Clopper-Pearson-methode. BI niet aangepast voor multipliciteit.

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

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

Bijgewerkte analyses van de werkzaamheid zijn uitgevoerd met aanvullende, bevestigde gevallen van COVID-19 die zijn verzameld tijdens de geblindeerde, placebogecontroleerde follow-up; ze geven bij de populatie voor de werkzaamheid een periode tot 6 maanden na dosis 2 weer.

De bijgewerkte informatie over de werkzaamheid van het vaccin wordt gegeven in tabel 7.

Tabel 7. Werkzaamheid van het vaccin – eerste optreden van COVID-19 vanaf 7 dagen na dosis 2, volgens leeftijdssubgroep – deelnemers zonder bewijs van eerdere SARS-CoV-2-infectie* vóór 7 dagen na dosis 2 – evalueerbare populatie voor werkzaamheid (7 dagen) tijdens de placebogecontroleerde follow-upperiode

Subgroep	COVID-19-mRNA-vaccin Na = 20.998 Gevallen n1b Bewakingsperiodec (n2d)	Placebo Na = 21.096 Gevallen n1b Bewakingsperiodec (n2d)	Werkzaamheid van vaccin % (95%-BIe)
Alle deelnemers[f]	77 6,247 (20.712)	850 6,003 (20.713)	91,3 (89,0; 93,2)
16 tot en met 64 jaar	70 4,859 (15.519)	710 4,654 (15.515)	90,6 (87,9; 92,7)
65 jaar en ouder	7 1,233 (4.192)	124 1,202 (4.226)	94,5 (88,3; 97,8)
65 tot en met 74 jaar	6 0,994 (3.350)	98 0,966 (3.379)	94,1 (86,6; 97,9)
75 jaar en ouder	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

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

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

a. N = aantal deelnemers in de gespecificeerde groep.
b. n1 = aantal deelnemers die voldoen aan de definitie voor het eindpunt.
c. Totale bewakingsperiode in 1.000 persoonsjaren voor het gegeven eindpunt voor alle deelnemers binnen elke groep die risico lopen op het eindpunt. De periode voor het verzamelen van gevallen van COVID-19 loopt vanaf 7 dagen na dosis 2 tot het einde van de bewakingsperiode.
d. n2 = aantal deelnemers die risico lopen op het eindpunt.
e. Het tweezijdige 95%-betrouwbaarheidsinterval (BI) voor de werkzaamheid van het vaccin is afgeleid op basis van de voor de bewakingsperiode aangepaste Clopper-Pearson-methode.
f. Omvatte bevestigde gevallen bij deelnemers van 12 tot en met 15 jaar: 0 in de groep met het COVID-19-mRNA-vaccin; 16 in de placebogroep.

In de periode waarin de variant van het Wuhan-/wildtype en de alfa-variant de belangrijkste stammen waren die circuleerden, bedroeg in de bijgewerkte werkzaamheidsanalyse de werkzaamheid van het COVID-19-mRNA-vaccin voor preventie van het eerste optreden van COVID-19 vanaf 7 dagen na dosis 2, vergeleken met placebo, 91,1% (95%-BI van 88,8% tot 93,0%) bij deelnemers in de evalueerbare populatie voor de werkzaamheid met of zonder bewijs van eerdere infectie met SARS-CoV-2.

Bovendien toonden de bijgewerkte werkzaamheidsanalyses volgens subgroep vergelijkbare puntschattingen voor de werkzaamheid aan voor alle groepen van geslacht, etnische afkomst, geografie en deelnemers met medische comorbiditeiten en obesitas die gepaard gaan met een hoog risico op ernstige COVID-19.

Werkzaamheid tegen ernstige COVID-19
Bijgewerkte werkzaamheidsanalyses van secundaire werkzaamheidseindpunten ondersteunden het voordeel van het COVID-19-mRNA-vaccin voor preventie van ernstige COVID-19.

Vanaf 13 maart 2021 wordt werkzaamheid van het vaccin tegen ernstige COVID-19 uitsluitend gegeven voor deelnemers met of zonder eerdere infectie met SARS-CoV-2 (tabel 8), omdat het aantal gevallen van COVID-19 bij deelnemers zonder eerdere infectie met SARS-CoV-2 hetzelfde was als

dat bij deelnemers met of zonder eerdere infectie met SARS-CoV-2 bij zowel de groep met het COVID-19-mRNA-vaccin als de placebogroep.

Tabel 8. Werkzaamheid van het vaccin – eerste optreden van ernstige COVID-19 bij deelnemers met of zonder eerdere SARS-CoV-2-infectie volgens definitie van de Food and Drug Administration (FDA)* na dosis 1 of vanaf 7 dagen na dosis 2 in de placebogecontroleerde follow-up

	COVID-19-mRNA-vaccin Gevallen n1[a] Bewakingsperiode (n2[b])	**Placebo Gevallen n1[a] Bewakingsperiode (n2[b])**	**Werkzaamheid van vaccin % (95%-BI[c])**
Na dosis 1[d]	1 8,439[e] (22.505)	30 8,288[e] (22.435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 dagen na dosis 2[f]	1 6,522[g] (21.649)	21 6,404[g] (21.730)	95,3 (70,9; 99,9)

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

* Ernstige ziekte van COVID-19 zoals gedefinieerd door de FDA is bevestigde COVID-19 en aanwezigheid van ten minste 1 van de volgende:

- klinische tekenen in rusttoestand die duiden op een ernstige systemische ziekte (ademhalingsritme ≥ 30 ademhalingen per minuut, hartslag ≥ 125 slagen per minuut, zuurstofsaturatie ≤ 93% bij kamerlucht op zeeniveau, of verhouding van partiële druk van arteriële zuurstof ten opzichte van fractionele geïnspireerde zuurstof < 300 mmHg);
- ademhalingsfalen (gedefinieerd als noodzaak van high-flow zuurstof, niet-invasieve beademing, kunstmatige beademing of extracorporele membraanoxygenatie [ECMO]);
- bewijs van shock (systolische bloeddruk < 90 mmHg, diastolische bloeddruk < 60 mmHg of noodzaak van vasopressoren);
- significante acute nier-, lever- of neurologische disfunctie;
- opname op een intensivecareafdeling;
- overlijden.

a. n1 = aantal deelnemers die voldoen aan de definitie voor het eindpunt.
b. n2 = aantal deelnemers die risico lopen op het eindpunt.
c. Het tweezijdige betrouwbaarheidsinterval (BI) voor de werkzaamheid van het vaccin is afgeleid op basis van de voor de bewakingsperiode aangepaste Clopper-Pearson-methode.
d. Werkzaamheid beoordeeld op basis van de gehele beschikbare populatie voor de werkzaamheid van dosis 1 (aangepaste *intention-to-treat*) die bestond uit alle gerandomiseerde deelnemers die ten minste 1 dosis van het onderzoeksmiddel hadden gekregen.
e. Totale bewakingsperiode in 1.000 persoonsjaren voor het gegeven eindpunt voor alle deelnemers binnen elke groep die risico lopen op het eindpunt. De periode voor het verzamelen van gevallen van COVID-19 loopt vanaf dosis 1 tot het einde van de bewakingsperiode.
f. Werkzaamheid beoordeeld op basis van de evalueerbare populatie voor de werkzaamheid (7 dagen) die bestond uit alle in aanmerking komende, gerandomiseerde deelnemers die alle doses van het onderzoeksmiddel hadden gekregen, zoals gerandomiseerd binnen de vooraf vastgelegde marge, en die volgens de clinicus geen andere belangrijke afwijkingen van het protocol hadden.
g. Totale bewakingsperiode in 1.000 persoonsjaren voor het gegeven eindpunt voor alle deelnemers binnen elke groep die risico lopen op het eindpunt. De periode voor het verzamelen van gevallen van COVID-19 loopt vanaf 7 dagen na dosis 2 tot het einde van de bewakingsperiode.

Werkzaamheid en immunogeniciteit bij adolescenten van 12 tot 15 jaar – na 2 doses

In een initiële analyse van onderzoek 2 bij adolescenten van 12 tot 15 jaar (met een mediane follow-upduur van > 2 maanden na dosis 2) zonder bewijs van eerdere infectie waren er geen gevallen bij de 1.005 deelnemers die het vaccin kregen en waren er 16 gevallen van de 978 die placebo kregen. De puntschatting voor de werkzaamheid is 100% (95%-betrouwbaarheidsinterval 75,3; 100,0). Bij deelnemers met of zonder bewijs van eerdere infectie waren er 0 gevallen bij de 1.119 die het vaccin kregen en 18 gevallen bij de 1.110 deelnemers die placebo kregen. Ook dit duidt erop dat de puntschatting voor de werkzaamheid 100% is (95%-betrouwbaarheidsinterval 78,1; 100,0).

De bijgewerkte werkzaamheidsanalyses werden uitgevoerd met aanvullende bevestigde COVID-19-gevallen die waren ontstaan tijdens de geblindeerde, placebogecontroleerde follow-upperiode die liep tot 6 maanden na dosis 2, in de werkzaamheidspopulatie.

In de bijgewerkte werkzaamheidsanalyse van onderzoek 2, bij adolescenten van 12 tot en met 15 jaar zonder tekenen van eerdere infectie, kwamen geen gevallen voor onder de 1.057 deelnemers die het vaccin hadden gekregen en 28 gevallen onder de 1.030 die placebo hadden gekregen. De puntschatting voor de werkzaamheid is 100% (95%-betrouwbaarheidsinterval 86,8; 100,0) in de periode waarin de alfa-variant de belangrijkste stam was die circuleerde. Bij deelnemers met of zonder tekenen van eerdere infectie kwamen 0 gevallen voor onder de 1.119 deelnemers die het vaccin hadden gekregen en 30 gevallen onder de 1.109 deelnemers die placebo hadden gekregen. Dit geeft ook aan dat de puntschatting voor de werkzaamheid 100% is (95%-betrouwbaarheidsinterval 87,5; 100,0).

In onderzoek 2 werd 1 maand na dosis 2 een analyse van neutraliserende titers voor SARS-CoV-2 uitgevoerd bij een willekeurig geselecteerde subgroep van deelnemers voor wie er geen serologisch of virologisch bewijs was van een doorgemaakte SARS-CoV-2-infectie tot en met 1 maand na dosis 2, waarbij de respons bij adolescenten van 12 tot 15 jaar oud (n = 190) werd vergeleken met de respons bij deelnemers van 16 tot 25 jaar oud (n = 170).

De verhouding van de geometrisch gemiddelde titers (GMT) bij de leeftijdsgroep van 12 tot 15 jaar tot de leeftijdsgroep van 16 tot 25 jaar was 1,76, met een 2-zijdig 95%-BI van 1,47 tot 2,10. Daarom is voldaan aan het criterium van de 1,5-voudige niet-inferioriteit aangezien de onderste grens van het 2-zijdig 95%-BI voor de geometrisch gemiddelde ratio (GMR) > 0,67 was.

Werkzaamheid en immunogeniciteit bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar (d.w.z. van 5 tot jonger dan 12 jaar) – na 2 doses
Onderzoek 3 is een fase 1/2/3-onderzoek dat bestond uit een open-label, dosisbepalend deel voor het vaccin (fase 1) en een multicenter, multinationaal, gerandomiseerd, placebogecontroleerd (met fysiologische zoutoplossing), waarnemergeblindeerd deel naar de werkzaamheid (fase 2/3) waarin deelnemers van 5 tot en met 11 jaar werden opgenomen. De meerderheid (94,4%) van de deelnemers die gerandomiseerd werden naar ontvangst van het vaccin, ontving de tweede dosis 19 dagen tot 23 dagen na dosis 1.

Initiële beschrijvende werkzaamheidsresultaten van het vaccin bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar zonder bewijs van eerdere infectie met SARS-CoV-2 worden gegeven in tabel 9. Bij deelnemers met bewijs van eerdere infectie met SARS-CoV-2 zijn er geen gevallen van COVID-19 waargenomen in de vaccingroep of in de placebogroep.

Tabel 9. Werkzaamheid van het vaccin – eerste optreden van COVID-19 vanaf 7 dagen na dosis 2: zonder bewijs van infectie vóór 7 dagen na dosis 2 – fase 2/3 –evalueerbare populatie van kinderen van 5 tot en met 11 jaar voor werkzaamheid

Eerste optreden van COVID-19 vanaf 7 dagen na dosis 2 bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar zonder bewijs van eerdere infectie met SARS-CoV-2*			
	COVID-19-mRNA-vaccin 10 microgram/dosis Na = 1.305 Gevallen n1b Bewakingsperiodec (n2d)	**Placebo Na = 663 Gevallen n1b Bewakingsperiodec (n2d)**	**Werkzaamheid van vaccin % (95%-BI)**
Kinderen van 5 tot en met 11 jaar	3 0,322 (1.273)	16 0,159 (637)	90,7 (67,7; 98,3)

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

* Deelnemers die geen bewijs van een eerdere SARS-CoV-2-infectie hadden (d.w.z. [serum-]negatief voor N-bindende antistof bij bezoek 1 en SARS-CoV-2 niet gedetecteerd met behulp van NAAT [neusswab] bij bezoek 1 en 2) en een negatieve NAAT (neusswab) hadden bij een ongepland bezoek vóór 7 dagen na dosis 2, werden in de analyse opgenomen.
a. N = aantal deelnemers in de gespecificeerde groep.
b. n1 = aantal deelnemers die voldoen aan de definitie voor het eindpunt.
c. Totale bewakingsperiode in 1.000 persoonsjaren voor het gegeven eindpunt voor alle deelnemers binnen elke groep die risico lopen op het eindpunt. De periode voor het verzamelen van gevallen van COVID-19 loopt vanaf 7 dagen na dosis 2 tot het einde van de bewakingsperiode.
d. n2 = aantal deelnemers die risico lopen op het eindpunt.

Een vooraf gespecificeerde, door hypothese gestuurde analyse van de werkzaamheid is uitgevoerd met aanvullende, bevestigde gevallen van COVID-19 die zijn verzameld tijdens de geblindeerde, placebogecontroleerde follow-up; ze geven bij de populatie voor de werkzaamheid een periode tot 6 maanden na dosis 2 weer.

In de werkzaamheidsanalyse van onderzoek 3, bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar zonder tekenen van eerdere infectie, waren er 10 gevallen onder de 2.703 deelnemers die het vaccin hadden gekregen en 42 gevallen onder de 1.348 die placebo hadden gekregen. De puntschatting voor de werkzaamheid is 88,2% (95%-betrouwbaarheidsinterval 76,2; 94,7) in de periode waarin de delta-variant de belangrijkste stam was die circuleerde. Bij deelnemers met of zonder tekenen van eerdere infectie waren er 12 gevallen onder de 3.018 deelnemers die het vaccin hadden gekregen en 42 gevallen onder de 1.511 deelnemers die placebo hadden gekregen. De puntschatting voor de werkzaamheid is 85,7% (95%-betrouwbaarheidsinterval 72,4; 93,2).

In onderzoek 3 toonde een analyse van 50% neutraliserende titers (NT50) voor SARS-CoV-2 1 maand na dosis 2 bij een willekeurig geselecteerde subgroep van deelnemers effectiviteit aan door immuunoverbrugging van immuunresponsen. Daarbij werden kinderen van 5 tot en met 11 jaar (d.w.z. van 5 tot jonger dan 12 jaar) in het fase 2/3-gedeelte van onderzoek 3 vergeleken met deelnemers van 16 tot 25 jaar in het fase 2/3-deel van onderzoek 3 voor wie er geen serologisch of virologisch bewijs was van een doorgemaakte SARS-CoV-2-infectie tot en met 1 maand na dosis 2, waarbij voldaan werd aan de vooraf gespecificeerde criteria voor immuunoverbrugging voor zowel geometrisch gemiddelde ratio (GMR) als verschil in serologische respons. De serologische respons werd gedefinieerd als het bereiken van een ten minste 4-voudige stijging van NT50 voor SARS-CoV-2 ten opzichte van de uitgangssituatie (vóór dosis 1).

De GMR van de NT50 voor SARS-CoV-2 1 maand na dosis 2 bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar (d.w.z. van 5 tot jonger dan 12 jaar) ten opzichte van die bij jongvolwassenen van 16 tot 25 jaar was 1,04 (2-zijdig 95%-BI: 0,93; 1,18). Bij deelnemers zonder bewijs van eerdere infectie met SARS-CoV-2 tot 1 maand na dosis 2 had 99,2% van de kinderen van 5 tot en met 11 jaar en 99,2% van de deelnemers van 16 tot 25 jaar 1 maand na dosis 2 een serologische respons. Het verschil in percentages van deelnemers met een serologische respons tussen de 2 leeftijdsgroepen (kinderen – jongvolwassenen) was 0,0% (2-zijdig 95%-BI: -2,0%; 2,2%). Deze informatie wordt gegeven in tabel 10.

Tabel 10. Samenvatting van geometrisch gemiddelde ratio voor 50% neutraliserende titer en verschil in percentages van deelnemers met serologische respons – vergelijking van kinderen van 5 tot en met 11 jaar (onderzoek 3) met deelnemers van 16 tot 25 jaar (onderzoek 2) – deelnemers zonder bewijs van infectie tot 1 maand na dosis 2 – subgroep met immuunoverbrugging – fase 2/3 – evalueerbare populatie voor immunogeniciteit

		COVID-19-mRNA-vaccin			
		10 microgram/dosis 5 tot 11 jaar N[a] = 264	30 microgram/dosis 16 tot 25 jaar N[a] = 253	5 tot en met 11 jaar/ 16 tot 25 jaar	
	Tijdpunt[b]	GMT[c] (95%-BI[c])	GMT[c] (95%-BI[c])	GMR[d] (95%-BI[d])	Doelstelling bereikt voor immuun-overbrugging[e] (J/N)
Geometrisch gemiddelde voor 50% neutralise-rende titer[f] (GMT[c])	1 maand na dosis 2	1.197,6 (1.106,1; 1.296,6)	1.146,5 (1.045,5; 1.257,2)	1,04 (0,93; 1,18)	J
	Tijdpunt[b]	n[g] (%) (95%-BI[h])	n[g] (%) (95%-BI[h])	Verschil %[i] (95%-BI[j])	Doelstelling bereikt voor immuun-overbrugging[k] (J/N)
Percentage serologische respons (%) voor 50% neutralise-rende titer[f]	1 maand na dosis 2	262 (99,2) (97,3; 99,9)	251 (99,2) (97,2; 99,9)	0,0 (-2,0; 2,2)	J

Afkortingen: BI = betrouwbaarheidsinterval; GMR = geometrisch gemiddelde ratio; GMT = geometrisch gemiddelde titer; LLOQ = *lower limit of quantitation* (onderste grens van kwantificatie); NAAT = nucleïnezuuramplificatietest; NT50 = 50% neutraliserende titer; SARS-CoV-2 = *severe acute respiratory syndrome*-coronavirus 2.

Opmerking: Deelnemers die geen serologisch of virologisch bewijs (tot 1 maand na de bloedafname na dosis 2) van eerdere SARS-CoV-2-infectie hadden (d.w.z. [serum-]negatief voor N-bindende antistof bij het bezoek van dosis 1 en 1 maand na dosis 2, SARS-CoV-2 niet gedetecteerd met behulp van NAAT [neusswab] bij de bezoeken van dosis 1 en dosis 2, bij ieder ongepland bezoek tot 1 maand na de bloedafname na dosis 2 een negatieve NAAT (neusswab) en geen medische voorgeschiedenis van COVID-19 hadden, werden in de analyse opgenomen.

Opmerking: Serologische respons wordt gedefinieerd als het bereiken van een ≥ 4-voudige stijging ten opzichte van de uitgangssituatie (vóór dosis 1). Als de meting in de uitgangssituatie lager is dan de LLOQ, wordt een testresultaat van ≥ 4 × LLOQ na vaccinatie beschouwd als een serologische respons.

a. N = aantal deelnemers met geldige en vastgestelde testresultaten vóór vaccinatie en 1 maand na dosis 2. Deze waarden zijn ook de noemers die worden gebruikt bij de procentuele berekeningen voor percentages van serologische respons.
b. In het protocol gespecificeerd tijdstip voor bloedafname.
c. GMT's en 2-zijdige 95%-BI's zijn berekend door middel van de machtsverheffing van de gemiddelde logaritme van de titers en de overeenkomstige BI's (gebaseerd op de t-distributie van Student). Testresultaten lager dan de LLOQ werden vastgelegd op 0,5 × LLOQ.
d. GMR's en 2-zijdige 95%-BI's zijn berekend door de machtsverheffing van het gemiddelde verschil in de logaritmen van de titers (5 tot en met 11 jaar min 16 tot 25 jaar) en de overeenkomstige BI's (gebaseerd op de t-distributie van Student).
e. Immuunoverbrugging, gebaseerd op de GMT, wordt verklaard als de ondergrens van het 2-zijdige 95%-BI voor de GMR groter is dan 0,67 en de puntschatting van de GMR ≥ 0,8 is.

f. NT50 voor SARS-CoV-2 werd bepaald met behulp van de *mNeonGreen Virus Microneutralization Assay* voor SARS-CoV-2. De test maakt gebruik van een fluorescent reportervirus afkomstig van de USA_WA1/2020-stam en virusneutralisatie wordt afgelezen op monolagen van Vero-cellen. Het monster met NT50 wordt gedefinieerd als de omgekeerde serumverdunning waarbij 50% van het virus wordt geneutraliseerd.
g. n = aantal deelnemers met serologische respons, gebaseerd op NT50 1 maand na dosis 2.
h. Exact 2-zijdig BI, gebaseerd op de Clopper-Pearson-methode.
i. Verschil in aantallen, uitgedrukt in procenten (5 tot en met 11 jaar min 16 tot 25 jaar).
j. 2-zijdig BI, gebaseerd op de Miettinen-Nurminen-methode voor het verschil in aantallen, uitgedrukt in procenten.
k. Immuunoverbrugging, gebaseerd op percentage serologische respons, wordt verklaard als de ondergrens van het 2-zijdige 95%-BI voor het verschil in serologische respons groter is dan -10,0%.

Immunogeniciteit bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar (d.w.z. van 5 tot jonger dan 12 jaar) – na een boosterdosis

Een boosterdosis van Comirnaty werd gegeven aan 401 willekeurig geselecteerde deelnemers van onderzoek 3. De effectiviteit van een boosterdosis voor de leeftijd van 5 tot en met 11 jaar is afgeleid van de immunogeniciteit. De immunogeniciteit daarvan werd beoordeeld met NT50 tegen de referentiestam SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020). Analyses van NT50 1 maand na de boosterdosis, vergeleken met voorafgaand aan de boosterdosis, toonden een aanzienlijke stijging van GMT's aan bij personen van 5 tot en met 11 jaar die geen serologisch of virologisch bewijs van eerdere SARS-CoV-2-infectie hadden tot en met 1 maand na dosis 2 en de boosterdosis. Deze analyse wordt samengevat in tabel 11.

Tabel 11. Samenvatting van geometrisch gemiddelde titers – NT50 – deelnemers zonder bewijs van infectie – fase 2/3 – immunogeniciteitsgroep – 5 tot en met 11 jaar oud – evalueerbare immunogeniciteitspopulatie

	Tijdpunt voor bloedafname[a]		
Test	**1 maand na boosterdosis (n[b]=67) GMT[c] (95%-BI[c])**	**1 maand na dosis 2 (n[b]=96) GMT[c] (95%-BI[c])**	**1 maand na boosterdosis/ 1 maand na dosis 2 GMR[d] (95%-BI[d])**
Neutralisatietest voor SARS-CoV-2 – NT50 (titer)	2.720,9 (2.280,1; 3.247,0)	1.253,9 (1.116,0; 1.408,9)	2,17 (1,76; 2,68)

Afkortingen: BI = betrouwbaarheidsinterval; GMR = geometrisch gemiddelde ratio; GMT = geometrisch gemiddelde titer; LLOQ = *lower limit of quantitation* (onderste grens van kwantificatie); NT50 = 50% neutraliserende titer; SARS-CoV-2 = *severe acute respiratory syndrome*-coronavirus 2.

a. In het protocol gespecificeerd tijdpunt voor bloedafname.
b. n = aantal deelnemers met geldige en vastgestelde testresultaten voor de gespecificeerde test bij de vermelde dosis/het vermelde tijdpunt voor bloedafname.
c. GMT's en 2-zijdige 95%-BI's zijn berekend door middel van de machtsverheffing van de gemiddelde logaritme van de titers en de overeenkomstige BI's (gebaseerd op de t-distributie van Student). Testresultaten lager dan de LLOQ werden vastgelegd op 0,5 × LLOQ.
d. GMR's en 2-zijdige 95%-BI's zijn berekend door de machtsverheffing van het gemiddelde verschil in de logaritmen van de titers (1 maand na de boosterdosis min 1 maand na dosis 2) en het overeenstemmende BI (gebaseerd op de t-distributie van Student).

Werkzaamheid en immunogeniciteit van een primaire kuur van 3 doses bij zuigelingen en kinderen van 6 maanden tot en met 4 jaar

De werkzaamheidsanalyse van onderzoek 3 werd uitgevoerd voor de gecombineerde populatie van deelnemers van 6 maanden tot en met 4 jaar op basis van gevallen die bevestigd werden bij 873 deelnemers in de groep met het COVID-19-mRNA-vaccin en 381 deelnemers in de placebogroep (randomisatieverhouding van 2:1) die alle 3 de doses van de onderzoeksinterventie kregen tijdens de geblindeerde follow-upperiode toen de Omicron-variant van SARS-CoV-2 (BA.2) de belangrijkste variant was die circuleerde (afsluitende datum van 17 juni 2022 voor de gegevens).

De werkzaamheidsresultaten voor het vaccin na dosis 3 bij deelnemers van 6 maanden tot en met 4 jaar worden gegeven in tabel 12.

Tabel 12. Werkzaamheid van het vaccin – eerste optreden van COVID-19 vanaf 7 dagen na dosis 3 – geblindeerde follow-upperiode – deelnemers zonder bewijs van infectie vóór 7 dagen na dosis 3 – fase 2/3 – 6 maanden tot en met 4 jaar – evalueerbare populatie voor werkzaamheid (3 doses)

Eerste optreden van COVID-19 vanaf 7 dagen na dosis 3 bij deelnemers zonder bewijs van eerdere SARS-CoV-2-infectie*			
Subgroep	**COVID-19-mRNA-vaccin 3 mcg/dosis Na = 873 Gevallen n1b Bewakingsperiodec (n2d)**	**Placebo Na = 381 Gevallen n1b Bewakingsperiodec (n2d)**	**Werkzaamheid van vaccin % (95%-BIe)**
6 maanden tot en met 4 jaare	13 0,124 (794)	21 0,054 (351)	73,2 (43,8; 87,6)
2 tot en met 4 jaar	9 0,081 (498)	13 0,033 (204)	71,8 (28,6; 89,4)
6 maanden tot en met 23 maanden	4 0,042 (296)	8 0,020 (147)	75,8 (9,7; 94,7)

Afkortingen: NAAT = nucleïnezuuramplificatietest; N-bindend = nucleoproteïnebindend voor SARS-CoV-2; SARS-CoV-2 = *severe acute respiratory syndrome*-coronavirus 2; VE = werkzaamheid van vaccin.

* Deelnemers die geen serologisch of virologisch bewijs (vóór 7 dagen na toediening van dosis 3) van een eerdere SARS-CoV-2-infectie hadden (d.w.z. [serum-]negatief voor N-bindende antistof bij de bezoeken van dosis 1, 1 maand na dosis 2 [indien beschikbaar] en dosis 3 [indien beschikbaar], SARS-CoV-2 niet gedetecteerd met behulp van NAAT [neusswab] bij de onderzoeksbezoeken van dosis 1, dosis 2 en dosis 3, en een negatieve NAAT [neusswab] bij een ongepland bezoek vóór 7 dagen na toediening van dosis 3) en die geen medische voorgeschiedenis van COVID-19 hadden, werden in de analyse opgenomen.

a. N = aantal deelnemers in de gespecificeerde groep.
b. n1 = aantal deelnemers die voldoen aan de definitie voor het eindpunt.
c. Totale bewakingsperiode in 1.000 persoonsjaren voor het gegeven eindpunt voor alle deelnemers binnen elke groep die risico lopen op het eindpunt. De periode voor het verzamelen van gevallen van COVID-19 loopt vanaf 7 dagen na dosis 3 tot het einde van de bewakingsperiode.
d. n2 = aantal deelnemers die risico lopen op het eindpunt.
e. Het tweezijdige 95%-betrouwbaarheidsinterval (BI) voor VE is afgeleid op basis van de voor de bewakingsperiode aangepaste Clopper-Pearson-methode.

Werkzaamheid van het vaccin bij deelnemers met of zonder eerdere SARS-CoV-2-infectie was vergelijkbaar met die bij deelnemers zonder eerdere SARS-CoV-2-infectie.

Aan criteria voor ernstige COVID-19 (zoals beschreven in het protocol, op basis van de definitie van de FDA en gemodificeerd voor kinderen) werd voldaan in 12 gevallen (8 COVID-19-mRNA-vaccin en 4 placebo) onder deelnemers van 6 maanden tot en met 4 jaar. Onder deelnemers van 6 maanden tot en met 23 maanden werd aan criteria voor ernstige COVID-19 voldaan in 3 gevallen (2 COVID-19-mRNA-vaccin en 1 placebo).

Immunogeniciteitsanalyses zijn uitgevoerd in de subgroep van 82 deelnemers van 6 tot en met 23 maanden (van onderzoek 3) en 143 deelnemers van 2 tot en met 4 jaar (van onderzoek 3) met immuunoverbrugging en zonder bewijs van infectie tot 1 maand na dosis 3 op basis van gegevens met afsluitende datum van 29 april 2022.

Met gebruikmaking van een microneutralisatietest tegen de referentiestam (USA_WA1/2020) werden 50% neutraliserende antistoftiters (NT50) tegen SARS-CoV-2 vergeleken tussen een immunogeniciteitssubgroep van fase 2/3-deelnemers van 6 tot en met 23 maanden en 2 tot en met 4 jaar uit onderzoek 3 op 1 maand na de primaire kuur van 3 doses en een willekeurig geselecteerde

subgroep van fase 2/3-deelnemers van 16 tot en met 25 jaar uit onderzoek 2 op 1 maand na de primaire kuur van 2 doses.

De primaire analyses voor immuunoverbrugging vergeleken de geometrisch gemiddelde titers (met gebruikmaking van een geometrisch gemiddelde ratio [GMR]) en de percentages voor serologische respons (gedefinieerd als het bereiken van een ≥ 4-voudige stijging van NT50 tegen SARS-CoV-2 ten opzichte van vóór dosis 1) bij de evalueerbare immunogeniciteitspopulatie van deelnemers zonder bewijs van eerdere SARS-CoV-2-infectie tot 1 maand na dosis 3 bij deelnemers van 6 tot en met 23 maanden en 2 tot en met 4 jaar en tot 1 maand na dosis 2 bij deelnemers van 16 tot en met 25 jaar. Voor beide leeftijdsgroepen werd voldaan aan de vooraf gespecificeerde criteria voor immuunoverbrugging voor zowel de GMR als het verschil in serologische respons (tabel 13).

Tabel 13. GMT's (NT50) voor SARS-CoV-2 en verschil in percentages van deelnemers met serologische respons 1 maand na de vaccinatiekuur – immuunoverbruggingssubgroep – deelnemers van 6 maanden tot en met 4 jaar (onderzoek 3) 1 maand na dosis 3 en deelnemers van 16 tot en met 25 jaar (onderzoek 2) 1 maand na dosis 2 – zonder bewijs van SARS-CoV-2-infectie – evalueerbare immunogeniciteitspopulatie

GMT's (NT50) voor SARS-CoV-2 1 maand na de vaccinatiekuur							
Neutralisatietest voor SARS-CoV-2 – NT50 (titer)[e]							
Leeftijd	**N[a]**	**GMT[b] (95%-BI[b]) (1 maand na dosis 3)**	**Leeftijd**	**N[a]**	**GMT[b] (95%-BI[b]) (1 maand na dosis 2)**	**Leeftijd**	**GMR[c,d] (95%-BI)**
2 tot en met 4 jaar	143	1.535,2 (1.388,2; 1.697,8)	16 tot en met 25 jaar	170	1.180,0 (1.066,6; 1.305,4)	2 tot en met 4 jaar/16 tot en met 25 jaar	1,30 (1,13; 1,50)
6 tot en met 23 maanden	82	1.406,5 (1.211,3; 1.633,1)	16 tot en met 25 jaar	170	1.180,0 (1.066,6; 1.305,4)	6 tot en met 23 maanden/ 16 tot en met 25 jaar	1,19 (1,00; 1,42)
Verschil in percentages van deelnemers met serologische respons 1 maand na de vaccinatiekuur							
Neutralisatietest voor SARS-CoV-2 – NT50 (titer)[e]							
Leeftijd	**N[a]**	**n[f] (%) (95%-BI[g]) (1 maand na dosis 3)**	**Leeftijd**	**N[a]**	**n[f] (%) (95%-BI[g]) (1 maand na dosis 2)**	**Leeftijd**	**Verschil in percentages voor serologische respons %[h] (95%-BI[i])[j]**
2 tot en met 4 jaar	141	141 (100,0) (97,4; 100,0)	16 tot en met 25 jaar	170	168 (98,8) (95,8; 99,9)	2 tot en met 4 jaar/16 tot en met 25 jaar	1,2 (1,5; 4,2)
6 tot en met 23 maanden	80	80 (100,0) (95,5; 100,0)	16 tot en met 25 jaar	170	168 (98,8) (95,8; 99,9)	6 tot en met 23 maanden/ 16 tot en met 25 jaar	1,2 (3,4; 4,2)

Afkortingen: BI = betrouwbaarheidsinterval; GMR = geometrisch gemiddelde ratio; GMT = geometrisch gemiddelde titer; LLOQ = *lower limit of quantitation* (onderste grens van kwantificatie);
NAAT = nucleïnezuuramplificatietest; N-bindend = nucleoproteïnebindend voor SARS-CoV-2; NT50 = 50% neutraliserende titer; SARS-CoV-2 = *severe acute respiratory syndrome*-coronavirus 2.
Opmerking: Deelnemers die geen serologisch of virologisch bewijs (tot 1 maand na de bloedafname na dosis 2 [onderzoek 2] of 1 maand na dosis 3 [onderzoek 3]) van eerdere SARS-CoV-2-infectie hadden (d.w.z.

[serum-]negatief voor N-bindende antistof na dosis 1, dosis 3 [onderzoek 3] en 1 maand na dosis 2 [onderzoek 2] of 1 maand na dosis 3 [onderzoek 3], SARS-CoV-2 niet gedetecteerd met behulp van NAAT [neusswab] bij de onderzoeksbezoeken van dosis 1, dosis 2 en dosis 3 [onderzoek 3], en een negatieve NAAT [neusswab] bij ieder ongepland bezoek tot 1 maand na de bloedafname na dosis 2 [onderzoek 2] of dosis 3 [onderzoek 3]) en geen medische voorgeschiedenis van COVID-19 hadden, werden in de analyse opgenomen.
Opmerking: Serologische respons wordt gedefinieerd als het bereiken van een ≥ 4-voudige stijging ten opzichte van de uitgangssituatie (vóór dosis 1). Als de meting in de uitgangssituatie lager is dan de LLOQ, wordt een testresultaat van ≥ 4 × LLOQ na vaccinatie beschouwd als een serologische respons.

a. N = aantal deelnemers met geldige en vastgestelde testresultaten voor de specifieke test op het specifieke tijdpunt van de toegediende dosis/bloedafname voor GMT's, en aantal deelnemers met geldige en vastgestelde testresultaten voor de specifieke test bij zowel de uitgangssituatie als op het specifieke tijdpunt van de toegediende dosis/bloedafname voor percentages voor serologische respons.
b. GMT's en 2-zijdige 95%-BI's zijn berekend door middel van de machtsverheffing van de gemiddelde logaritme van de titers en de overeenkomstige BI's (gebaseerd op de t-distributie van Student). Testresultaten lager dan de LLOQ werden vastgelegd op 0,5 × LLOQ.
c. GMR's en 2-zijdige 95%-BI's zijn berekend door de machtsverheffing van het gemiddelde verschil in de logaritmen van de titers (jongere leeftijdsgroep minus 16 tot en met 25 jaar) en het overeenstemmende BI (gebaseerd op de t-distributie van Student).
d. Voor elke jongere leeftijdsgroep (2 tot en met 4 jaar, 6 tot en met 23 maanden) wordt immuunoverbrugging, gebaseerd op de GMT, verklaard als de ondergrens van het 2-zijdige 95%-BI voor de GMR groter is dan 0,67 en de puntschatting van de GMR ≥ 0,8 is.
e. NT50 voor SARS-CoV-2 werd bepaald met behulp van de *mNeonGreen Virus Microneutralization Assay* voor SARS-CoV-2. De test maakt gebruik van een fluorescent reportervirus afkomstig van de USA_WA1/2020-stam en virusneutralisatie wordt afgelezen op monolagen van Vero-cellen. Het monster met NT50 wordt gedefinieerd als de omgekeerde serumverdunning waarbij 50% van het virus wordt geneutraliseerd.
f. n = aantal deelnemers met serologische respons voor de specifieke test op het specifieke tijdpunt van de toegediende dosis/bloedafname.
g. Exact 2-zijdig BI, gebaseerd op de Clopper-Pearson-methode.
h. Verschil in aantallen, uitgedrukt in procenten (jongere leeftijdsgroep minus 16 tot en met 25 jaar).
i. 2-zijdig BI, gebaseerd op de Miettinen-Nurminen-methode voor het verschil in aantallen, uitgedrukt in procenten.
j. Voor elke jongere leeftijdsgroep (2 tot en met 4 jaar, 6 tot en met 23 maanden) wordt immuunoverbrugging, gebaseerd op percentage serologische respons, verklaard als de ondergrens van het 2-zijdige 95%-BI voor het verschil in aantallen groter is dan -10,0%, op voorwaarde dat voldaan is aan de criteria voor immuunoverbrugging, gebaseerd op de GMR.

Pediatrische patiënten

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Niet van toepassing.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

Algemene toxiciteit

Ratten die Comirnaty intramusculair toegediend kregen (ze kregen eenmaal per week 3 volledige humane doses, wat leidde tot relatief hogere waarden bij ratten vanwege de verschillen in lichaamsgewicht), vertoonden licht injectieplaatsoedeem en -erytheem en toenames van witte bloedcellen (waaronder basofielen en eosinofielen), wat overeenstemde met een ontstekingsreactie,

alsook vacuolisatie van portale hepatocyten zonder bewijs van leverletsel. Alle effecten waren omkeerbaar.

Genotoxiciteit/carcinogeniciteit

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

Reproductietoxiciteit

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

((4-hydroxybutyl)azaandiyl)bis(hexaan-6,1-diyl)bis(2-hexyldecanoaat) (ALC-0315)
2-[(polyethyleenglycol)-2000]-N,N-ditetradecylacetamide (ALC-0159)
1,2-distearoyl-sn-glycero-3-fosfocholine (DSPC)
Cholesterol
Trometamol
Trometamolhydrochloride
Sucrose
Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacons

Het vaccin wordt bevroren bij -90 °C tot -60 °C ontvangen.
Bevroren vaccin kan na ontvangst bij -90 °C tot -60 °C of bij 2 °C tot 8 °C worden bewaard.

18 maanden indien bewaard bij -90 °C tot -60 °C.

Binnen de houdbaarheid van 18 maanden kunnen de ontdooide (eerder bevroren) injectieflacons gedurende maximaal 10 weken worden bewaard tussen 2 °C en 8 °C.

Ontdooiingsprocedure
Wanneer het vaccin bevroren bij -90 °C tot -60 °C wordt bewaard, kunnen verpakkingen met 10 injectieflacons gedurende 2 uur worden ontdooid bij 2 °C tot 8 °C of kunnen afzonderlijke injectieflacons gedurende 30 minuten worden ontdooid bij kamertemperatuur (maximaal 30 °C).

Ontdooide (eerder bevroren) injectieflacons
Bewaring en transport gedurende 10 weken bij 2 °C tot 8 °C binnen de houdbaarheid van 18 maanden.

- Wanneer het vaccin naar een bewaring bij 2 °C tot 8 °C wordt verplaatst, moet op de omdoos de bijgewerkte houdbaarheidsdatum worden genoteerd en moet het vaccin vóór de bijgewerkte houdbaarheidsdatum worden gebruikt of dan worden weggegooid. De oorspronkelijke houdbaarheidsdatum moet worden doorgestreept.
- Als het vaccin bij 2 °C tot 8 °C wordt ontvangen, moet het bij 2 °C tot 8 °C worden bewaard. De houdbaarheidsdatum op de omdoos moet zijn bijgewerkt, zodat deze de gekoelde houdbaarheidsdatum weergeeft, en de oorspronkelijke houdbaarheidsdatum moet zijn doorgestreept.

Vóór gebruik kunnen de ongeopende injectieflacons maximaal 12 uur bij temperaturen tussen 8 °C en 30 °C worden bewaard.
Ontdooide injectieflacons kunnen bij kamerlichtcondities worden gehanteerd.

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

Afhandeling van temperatuurafwijkingen tijdens gekoelde bewaring

- Stabiliteitsgegevens duiden erop dat de ongeopende injectieflacon geschikt blijft voor gebruik gedurende maximaal 10 weken indien bewaard bij temperaturen van -2 °C tot +2 °C, en binnen de bewaarperiode van 10 weken tussen 2 °C en 8 °C.
- Stabiliteitsgegevens duiden erop dat de injectieflacon maximaal 24 uur kan worden bewaard bij temperaturen van 8 °C tot 30 °C, inclusief de maximaal 12 uur na de eerste keer te zijn aangeprikt.

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

Verdund geneesmiddel

Na verdunning met natriumchlorideoplossing (9 mg/ml; 0,9%) voor injectie zijn chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik aangetoond gedurende 12 uur bij 2 °C tot 30 °C, inclusief een transporttijd van maximaal 6 uur. Vanuit microbiologisch standpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt, tenzij de methode voor verdunning het risico op microbiële verontreiniging uitsluit. Als het niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn bij gebruik de bewaartijden en -condities de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de vriezer bij -90 °C tot -60 °C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.
Tijdens bewaring moet blootstelling aan kamerlicht tot een minimum worden beperkt en moet blootstelling aan direct zonlicht en ultraviolet licht worden vermeden.

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Kastanjebruine dop (injectieflacon met 10 doses)

0,4 ml concentraat voor dispersie in een heldere injectieflacon voor meervoudige dosering (type I-glas) van 2 ml met een stop (synthetisch broombutylrubber) en een **kastanjebruine plastic flip-offdop** met aluminium verzegeling. Elke injectieflacon bevat **10 doses**; zie rubriek 6.6.

Verpakkingsgrootte: 10 injectieflacons

Gele dop (injectieflacon met 3 doses)

0,48 ml concentraat voor dispersie in een heldere injectieflacon voor meervoudige dosering (type I-glas) van 2 ml met een stop (synthetisch broombutylrubber) en een **gele plastic flip-offdop** met aluminium verzegeling. Elke injectieflacon bevat **3 doses**; zie rubriek 6.6.

Verpakkingsgrootte: 10 injectieflacons

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Kastanjebruine dop (injectieflacon met 10 doses)

*Instructies voor hanteren vóór gebruik voor een injectieflacon met een **kastanjebruine dop***
Comirnaty JN.1 moet door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg worden bereid met een aseptische techniek om de steriliteit van de bereide dispersie te verzekeren.

- **Controleer** of de injectieflacon een **kastanjebruine plastic dop** heeft en of de **productnaam Comirnaty JN.1 3 microgram/dosis concentraat voor dispersie voor injectie** is (zuigelingen en kinderen van 6 maanden tot en met 4 jaar).
- Als de injectieflacon een andere productnaam vermeldt op het etiket of een andere kleur dop heeft, raadpleeg dan de Samenvatting van de productkenmerken voor die formulering.
- Als de injectieflacon bevroren wordt bewaard, moet de inhoud vóór gebruik worden ontdooid. Breng bevroren injectieflacons over naar een omgeving van 2 °C tot 8 °C om te ontdooien; het kan 2 uur duren om een verpakking met 10 injectieflacons te ontdooien. Zorg ervoor dat de injectieflacons vóór gebruik volledig zijn ontdooid.
- Wanneer de injectieflacons naar bewaring bij 2 °C tot 8 °C worden verplaatst, moet de houdbaarheidsdatum op de doos worden bijgewerkt.
- Ongeopende injectieflacons kunnen **maximaal 10 weken bij 2 °C tot 8 °C worden bewaard**; de gedrukte uiterste houdbaarheidsdatum (EXP) mag niet worden overschreden.
- Als alternatief kunnen afzonderlijke, bevroren injectieflacons gedurende 30 minuten bij temperaturen tot 30 °C worden ontdooid.
- Vóór gebruik kan de ongeopende injectieflacon maximaal 12 uur bij een temperatuur tot 30 °C worden bewaard. Ontdooide injectieflacons kunnen bij kamerlichtcondities worden gehanteerd.

*Verdunnen voor een injectieflacon met een **kastanjebruine dop***

- Laat de ontdooide injectieflacon op kamertemperatuur komen en keer de injectieflacon voorafgaand aan verdunning voorzichtig 10 maal om. Niet schudden.
- Vóór verdunning kan de ontdooide dispersie witte tot gebroken witte, ondoorzichtige, amorfe deeltjes bevatten.
- Verdun het ontdooide vaccin in zijn oorspronkelijke injectieflacon met **2,2 ml natriumchlorideoplossing (9 mg/ml; 0,9%) voor injectie** met behulp van een naald van 21 gauge of dunner en aseptische technieken.
- Maak, alvorens de naald te verwijderen uit de stop van de injectieflacon, de druk in de injectieflacon gelijk door 2,2 ml lucht op te trekken in de lege spuit voor verdunningsmiddel.
- Keer de verdunde dispersie voorzichtig 10 maal om. Niet schudden.
- Het verdunde vaccin moet een witte tot gebroken witte dispersie zijn waarin geen deeltjes zichtbaar zijn. Gebruik het verdunde vaccin niet als er vreemde deeltjes aanwezig zijn of als er sprake is van verkleuring.
- Noteer na verdunning op de injectieflacons de **betreffende datum en het betreffende tijdstip voor weggooien**.
- Bewaar ze **na verdunning** bij 2 °C tot 30 °C en gebruik ze binnen **12 uur**.
- Vries de verdunde dispersie niet in en schud er niet mee. Laat de verdunde dispersie, indien gekoeld, vóór gebruik op kamertemperatuur komen.

*Bereiden van doses van **0,2 ml** met een injectieflacon met een **kastanjebruine dop***

- Na verdunning bevat de injectieflacon 2,6 ml, waaruit **10 doses** van **0,2 ml** kunnen worden opgetrokken.
- Reinig op aseptische wijze de stop van de injectieflacon met een antiseptisch doekje voor eenmalig gebruik.
- Trek **0,2 ml** Comirnaty JN.1 op voor zuigelingen en kinderen van 6 maanden tot en met 4 jaar. Gebruik **spuiten en/of naalden met een kleine dode ruimte** om 10 doses uit een enkele injectieflacon te kunnen optrekken. De dode ruimte van de combinatie van spuit en naald mag maximaal 35 microliter zijn. Als standaardspuiten en -naalden worden gebruikt, is er mogelijk niet voldoende volume om tien doses uit een enkele injectieflacon op te trekken.
- Elke dosis moet **0,2 ml** vaccin bevatten.
- Gooi de injectieflacon en het overblijvende volume weg als de hoeveelheid vaccin die in de injectieflacon overblijft, geen volledige dosis van **0,2 ml** kan opleveren.
- Gooi ongebruikt vaccin binnen 12 uur na verdunning weg.

Gele dop (injectieflacon met 3 doses)

*Instructies voor hanteren vóór gebruik voor een injectieflacon met een **gele dop***

Comirnaty JN.1 moet door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg worden bereid met een aseptische techniek om de steriliteit van de bereide dispersie te verzekeren.
- **Controleer** of de injectieflacon een **gele plastic dop** heeft en of de **productnaam Comirnaty JN.1 3 microgram/dosis concentraat voor dispersie voor injectie** is (zuigelingen en kinderen van 6 maanden tot en met 4 jaar).
- Als de injectieflacon een andere productnaam vermeldt op het etiket of een andere kleur dop heeft, raadpleeg dan de Samenvatting van de productkenmerken voor die formulering.
- Als de injectieflacon bevroren wordt bewaard, moet de inhoud vóór gebruik worden ontdooid. Breng bevroren injectieflacons over naar een omgeving van 2 °C tot 8 °C om te ontdooien; het kan 2 uur duren om een verpakking met 10 injectieflacons te ontdooien. Zorg ervoor dat de injectieflacons vóór gebruik volledig zijn ontdooid.
- Wanneer de injectieflacons naar bewaring bij 2 °C tot 8 °C worden verplaatst, moet de houdbaarheidsdatum op de doos worden bijgewerkt.
- Ongeopende injectieflacons kunnen **maximaal 10 weken bij 2 °C tot 8 °C worden bewaard**; de gedrukte uiterste houdbaarheidsdatum (EXP) mag niet worden overschreden.
- Als alternatief kunnen afzonderlijke, bevroren injectieflacons gedurende 30 minuten bij temperaturen tot 30 °C worden ontdooid.
- Vóór gebruik kan de ongeopende injectieflacon maximaal 12 uur bij een temperatuur tot 30 °C worden bewaard. Ontdooide injectieflacons kunnen bij kamerlichtcondities worden gehanteerd.

*Verdunnen voor een injectieflacon met een **gele dop***

- Laat de ontdooide injectieflacon op kamertemperatuur komen en keer de injectieflacon voorafgaand aan verdunning voorzichtig 10 maal om. Niet schudden.
- Vóór verdunning kan de ontdooide dispersie witte tot gebroken witte, ondoorzichtige, amorfe deeltjes bevatten.
- Verdun het ontdooide vaccin in zijn oorspronkelijke injectieflacon met **1,1 ml natriumchlorideoplossing (9 mg/ml; 0,9%) voor injectie** met behulp van een naald van 21 gauge of dunner en aseptische technieken.
- Maak, alvorens de naald te verwijderen uit de stop van de injectieflacon, de druk in de injectieflacon gelijk door 1,1 ml lucht op te trekken in de lege spuit voor verdunningsmiddel.
- Keer de verdunde dispersie voorzichtig 10 maal om. Niet schudden.
- Het verdunde vaccin moet een witte tot gebroken witte dispersie zijn waarin geen deeltjes zichtbaar zijn. Gebruik het verdunde vaccin niet als er vreemde deeltjes aanwezig zijn of als er sprake is van verkleuring.
- Noteer na verdunning op de injectieflacons de **betreffende datum en het betreffende tijdstip voor weggooien**.
- Bewaar ze **na verdunning** bij 2 °C tot 30 °C en gebruik ze binnen **12 uur**.

- Vries de verdunde dispersie niet in en schud er niet mee. Laat de verdunde dispersie, indien gekoeld, vóór gebruik op kamertemperatuur komen.

*Bereiden van doses van **0,3 ml** met een injectieflacon met een **gele dop***

- Na verdunning bevat de injectieflacon 1,58 ml, waaruit **3 doses** van **0,3 ml** kunnen worden opgetrokken.
- Reinig op aseptische wijze de stop van de injectieflacon met een antiseptisch doekje voor eenmalig gebruik.
- Trek **0,3 ml** Comirnaty JN.1 op voor zuigelingen en kinderen van 6 maanden tot en met 4 jaar. **Standaardspuiten en -naalden** kunnen worden gebruikt om 3 doses uit een enkele injectieflacon op te trekken.
- Elke dosis moet **0,3 ml** vaccin bevatten.
- Gooi de injectieflacon en het overblijvende volume weg als de hoeveelheid vaccin die in de injectieflacon overblijft, geen volledige dosis van **0,3 ml** kan opleveren.
- Gooi ongebruikt vaccin binnen 12 uur na verdunning weg.

Verwijderen

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

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

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

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

Kastanjebruine dop (injectieflacon met 10 doses)

EU/1/20/1528/036

Gele dop (injectieflacon met 3 doses)

EU/1/20/1528/035

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21 december 2020
Datum van laatste verlenging: 10 oktober 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

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

BIJLAGE II

A. FABRIKANTEN VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOFFEN EN FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

A. FABRIKANTEN VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOFFEN EN FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikanten van de biologisch werkzame stof(fen)

BioNTech Manufacturing Marburg GmbH
Emil-von-Behring-Strasse 76
35041 Marburg
Duitsland

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Grange Castle Business Park
Clondalkin
Dublin 22
Ierland

Wyeth BioPharma Division of Wyeth Pharmaceuticals LLC
1 Burtt Road
Andover, MA 01810
VS

Naam en adres van de fabrikanten verantwoordelijk voor vrijgifte

BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 - 19
55116 Mainz
Duitsland

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
België

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

- **Officiële vrijgifte van de batch**

In overeenstemming met artikel 114 van Richtlijn 2001/83/EG, zal de officiële vrijgifte van de batch worden uitgevoerd door een rijkslaboratorium of een specifiek daartoe aangewezen laboratorium.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III

ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS (10 injectieflacons)
ETIKET DOOS (195 injectieflacons)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

COMIRNATY 30 microgram/dosis dispersie voor injectie
volwassenen en jongeren vanaf 12 jaar
COVID-19-mRNA-vaccin
tozinameran

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Injectieflacons voor eenmalige dosering
Elke injectieflacon bevat 1 dosis van 0,3 ml.

Injectieflacons voor meervoudige dosering
Elke injectieflacon bevat 6 doses van 0,3 ml.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, cholesterol, trometamol, trometamolhydrochloride, sucrose, water voor injectie

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Dispersie voor injectie

Injectieflacons voor eenmalige dosering
10 injectieflacons voor eenmalige dosering

Injectieflacons voor meervoudige dosering
10 injectieflacons voor meervoudige dosering
195 injectieflacons voor meervoudige dosering

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intramusculair gebruik.
Niet verdunnen vóór gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Scan voor meer informatie.

www.comirnatyglobal.com

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP (bij -90 °C tot -60 °C)
Uiterste houdbaarheidsdatum bij 2 °C tot 8 °C: ……..
(Maximaal 10 weken. De eerdere houdbaarheidsdatum doorstrepen.)

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Na ontvangst bewaren bij 2 °C tot 8 °C. Niet opnieuw invriezen.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Injectieflacons voor meervoudige dosering
Na voor het eerst te zijn aangeprikt, bewaren bij 2 °C tot 30 °C en binnen 12 uur gebruiken.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Duitsland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Injectieflacons voor eenmalige dosering
EU/1/20/1528/013

Injectieflacons voor meervoudige dosering
EU/1/20/1528/002 10 injectieflacons voor meervoudige dosering
EU/1/20/1528/003 195 injectieflacons voor meervoudige dosering

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

COMIRNATY 30 mcg injectie
COVID-19-mRNA-vaccin
tozinameran
IM

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Niet verdunnen.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

Injectieflacons voor eenmalige dosering
1 dosis

Injectieflacons voor meervoudige dosering
6 doses van 30 microgram

6. OVERIGE

Injectieflacons voor meervoudige dosering
Tijdstip voor weggooien:

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS (10 injectieflacons)
ETIKET DOOS (195 injectieflacons)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

COMIRNATY 10 microgram/dosis concentraat voor dispersie voor injectie
kinderen van 5 tot en met 11 jaar
COVID-19-mRNA-vaccin
tozinameran

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Na verdunning bevat elke injectieflacon 10 doses van 0,2 ml.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, cholesterol, trometamol, trometamolhydrochloride, sucrose, water voor injectie

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Concentraat voor dispersie voor injectie
10 injectieflacons voor meervoudige dosering
195 injectieflacons voor meervoudige dosering

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intramusculair gebruik na verdunning.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Scan voor meer informatie.
www.comirnatyglobal.com

Vóór gebruik elke injectieflacon verdunnen met 1,3 ml natriumchlorideoplossing (9 mg/ml; 0,9%) voor injectie.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP (bij -90 °C tot -60 °C)
Uiterste houdbaarheidsdatum bij 2 °C tot 8 °C: ……..
(Maximaal 10 weken. De eerdere houdbaarheidsdatum doorstrepen.)

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Na ontvangst bewaren bij 2 °C tot 8 °C. Niet opnieuw invriezen.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.
Na verdunning bewaren bij 2 °C tot 30 °C en binnen 12 uur gebruiken.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Duitsland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/20/1528/004 10 injectieflacons voor meervoudige dosering
EU/1/20/1528/005 195 injectieflacons voor meervoudige dosering

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

COMIRNATY 10 mcg steriel concentraat
COVID-19-mRNA-vaccin
tozinameran
IM

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

10 doses van 10 microgram na verdunning

6. OVERIGE

Tijdstip voor weggooien:

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

COMIRNATY 3 microgram/dosis concentraat voor dispersie voor injectie
kinderen van 6 maanden tot en met 4 jaar
COVID-19-mRNA-vaccin
tozinameran

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Na verdunning bevat elke injectieflacon 10 doses van 0,2 ml.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, cholesterol, trometamol, trometamolhydrochloride, sucrose, water voor injectie

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Concentraat voor dispersie voor injectie
10 injectieflacons voor meervoudige dosering

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intramusculair gebruik na verdunning.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Scan voor meer informatie.
www.comirnatyglobal.com

Vóór gebruik elke injectieflacon verdunnen met 2,2 ml natriumchlorideoplossing (9 mg/ml; 0,9%) voor injectie.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP (bij -90 °C tot -60 °C)
Uiterste houdbaarheidsdatum bij 2 °C tot 8 °C: ……..
(Maximaal 10 weken. De eerdere houdbaarheidsdatum doorstrepen.)

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Na ontvangst bewaren bij 2 °C tot 8 °C. Niet opnieuw invriezen.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.
Na verdunning bewaren bij 2 °C tot 30 °C en binnen 12 uur gebruiken.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Duitsland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/20/1528/010

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

COMIRNATY 3 mcg steriel concentraat
COVID-19-mRNA-vaccin
tozinameran
IM

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

10 doses van 3 microgram na verdunning

6. OVERIGE

Tijdstip voor weggooien:

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS (10 injectieflacons)
ETIKET DOOS (195 injectieflacons)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

COMIRNATY Original/Omicron BA.4-5 (15/15 microgram)/dosis dispersie voor injectie
volwassenen en jongeren vanaf 12 jaar
COVID-19-mRNA-vaccin
tozinameran/famtozinameran

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Eén dosis bevat 15 microgram tozinameran en 15 microgram famtozinameran.

Injectieflacons voor eenmalige dosering
Elke injectieflacon bevat 1 dosis van 0,3 ml.

Injectieflacons voor meervoudige dosering
Elke injectieflacon bevat 6 doses van 0,3 ml.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, cholesterol, trometamol, trometamolhydrochloride, sucrose, water voor injectie

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Dispersie voor injectie

Injectieflacons voor eenmalige dosering
10 injectieflacons voor eenmalige dosering

Injectieflacons voor meervoudige dosering
10 injectieflacons voor meervoudige dosering
195 injectieflacons voor meervoudige dosering

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intramusculair gebruik.
Niet verdunnen vóór gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Scan voor meer informatie.
www.comirnatyglobal.com

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP (bij -90 °C tot -60 °C)
Uiterste houdbaarheidsdatum bij 2 °C tot 8 °C: ……..
(Maximaal 10 weken. De eerdere houdbaarheidsdatum doorstrepen.)

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Na ontvangst bewaren bij 2 °C tot 8 °C. Niet opnieuw invriezen.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Injectieflacons voor meervoudige dosering
Na voor het eerst te zijn aangeprikt, bewaren bij 2 °C tot 30 °C en binnen 12 uur gebruiken.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Duitsland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Injectieflacons voor eenmalige dosering
EU/1/20/1528/014

Injectieflacons voor meervoudige dosering
EU/1/20/1528/008 10 injectieflacons voor meervoudige dosering
EU/1/20/1528/009 195 injectieflacons voor meervoudige dosering

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

COMIRNATY Original/Omicron BA.4-5 15/15 mcg injectie
COVID-19-mRNA-vaccin
tozinameran/famtozinameran
IM

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Niet verdunnen.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

Injectieflacons voor eenmalige dosering
1 dosis

Injectieflacons voor meervoudige dosering
6 doses van 15/15 microgram

6. OVERIGE

Injectieflacons voor meervoudige dosering
Tijdstip voor weggooien:

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS (10 injectieflacons)
ETIKET DOOS (195 injectieflacons)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

COMIRNATY Original/Omicron BA.4-5 (5/5 microgram)/dosis concentraat voor dispersie voor injectie
kinderen van 5 tot en met 11 jaar
COVID-19-mRNA-vaccin
tozinameran/famtozinameran

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Na verdunning bevat elke injectieflacon 10 doses van 0,2 ml.
Eén dosis bevat 5 microgram tozinameran en 5 microgram famtozinameran.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, cholesterol, trometamol, trometamolhydrochloride, sucrose, water voor injectie

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Concentraat voor dispersie voor injectie
10 injectieflacons voor meervoudige dosering
195 injectieflacons voor meervoudige dosering

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intramusculair gebruik na verdunning.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Scan voor meer informatie.
www.comirnatyglobal.com

Vóór gebruik elke injectieflacon verdunnen met 1,3 ml natriumchlorideoplossing (9 mg/ml; 0,9%) voor injectie.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP (bij -90 °C tot -60 °C)
Uiterste houdbaarheidsdatum bij 2 °C tot 8 °C: ……..
(Maximaal 10 weken. De eerdere houdbaarheidsdatum doorstrepen.)

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Na ontvangst bewaren bij 2 °C tot 8 °C. Niet opnieuw invriezen.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.
Na verdunning bewaren bij 2 °C tot 30 °C en binnen 12 uur gebruiken.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Duitsland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/20/1528/011 10 injectieflacons voor meervoudige dosering
EU/1/20/1528/012 195 injectieflacons voor meervoudige dosering

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

COMIRNATY Original/Omicron BA.4-5 5/5 mcg steriel concentraat
COVID-19-mRNA-vaccin
tozinameran/famtozinameran
IM

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

10 doses van 5/5 microgram na verdunning

6. OVERIGE

Tijdstip voor weggooien:

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

COMIRNATY Original/Omicron BA.4-5 (5/5 microgram)/dosis dispersie voor injectie
kinderen van 5 tot en met 11 jaar
COVID-19-mRNA-vaccin
tozinameran/famtozinameran

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Eén dosis bevat 5 microgram tozinameran en 5 microgram famtozinameran.

Injectieflacons voor eenmalige dosering
Elke injectieflacon bevat 1 dosis van 0,3 ml.

Injectieflacons voor meervoudige dosering
Elke injectieflacon bevat 6 doses van 0,3 ml.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, cholesterol, trometamol, trometamolhydrochloride, sucrose, water voor injectie

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Dispersie voor injectie

Injectieflacons voor eenmalige dosering
10 injectieflacons voor eenmalige dosering

Injectieflacons voor meervoudige dosering
10 injectieflacons voor meervoudige dosering

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intramusculair gebruik.
Niet verdunnen vóór gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Scan voor meer informatie.
www.comirnatyglobal.com

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP (bij -90 °C tot -60 °C)
Uiterste houdbaarheidsdatum bij 2 °C tot 8 °C: ……..
(Maximaal 10 weken. De eerdere houdbaarheidsdatum doorstrepen.)

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Na ontvangst bewaren bij 2 °C tot 8 °C. Niet opnieuw invriezen.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Injectieflacons voor meervoudige dosering
Na voor het eerst te zijn aangeprikt, bewaren bij 2 °C tot 30 °C en binnen 12 uur gebruiken.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Duitsland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Injectieflacons voor eenmalige dosering
EU/1/20/1528/015

Injectieflacons voor meervoudige dosering
EU/1/20/1528/016

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

COMIRNATY Original/Omicron BA.4-5 5/5 mcg injectie
COVID-19-mRNA-vaccin
tozinameran/famtozinameran
IM

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Niet verdunnen.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

Injectieflacons voor eenmalige dosering
1 dosis

Injectieflacons voor meervoudige dosering
6 doses van 5/5 microgram

6. OVERIGE

Injectieflacons voor meervoudige dosering
Tijdstip voor weggooien:

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

COMIRNATY Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 microgram)/dosis concentraat voor dispersie voor injectie
kinderen van 6 maanden tot en met 4 jaar
COVID-19-mRNA-vaccin
tozinameran/famtozinameran

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Na verdunning bevat elke injectieflacon 10 doses van 0,2 ml.
Eén dosis bevat 1,5 microgram tozinameran en 1,5 microgram famtozinameran.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, cholesterol, trometamol, trometamolhydrochloride, sucrose, water voor injectie

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Concentraat voor dispersie voor injectie
10 injectieflacons voor meervoudige dosering

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intramusculair gebruik na verdunning.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Scan voor meer informatie.
www.comirnatyglobal.com

Vóór gebruik elke injectieflacon verdunnen met 2,2 ml natriumchlorideoplossing (9 mg/ml; 0,9%) voor injectie.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP (bij -90 °C tot -60 °C)
Uiterste houdbaarheidsdatum bij 2 °C tot 8 °C: ……..
(Maximaal 10 weken. De eerdere houdbaarheidsdatum doorstrepen.)

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Na ontvangst bewaren bij 2 °C tot 8 °C. Niet opnieuw invriezen.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.
Na verdunning bewaren bij 2 °C tot 30 °C en binnen 12 uur gebruiken.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Duitsland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/20/1528/017

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

COMIRNATY Original/Omicron BA.4-5 1,5/1,5 mcg steriel concentraat
COVID-19-mRNA-vaccin
tozinameran/famtozinameran
IM

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

10 doses van 1,5/1,5 microgram na verdunning

6. OVERIGE

Tijdstip voor weggooien:

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS (10 injectieflacons)
ETIKET DOOS (195 injectieflacons)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

COMIRNATY Omicron XBB.1.5 30 microgram/dosis dispersie voor injectie
volwassenen en jongeren vanaf 12 jaar
COVID-19-mRNA-vaccin
raxtozinameran

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Eén dosis bevat 30 microgram raxtozinameran.

Injectieflacons voor eenmalige dosering
Elke injectieflacon bevat 1 dosis van 0,3 ml.

Injectieflacons voor meervoudige dosering
Elke injectieflacon bevat 6 doses van 0,3 ml.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, cholesterol, trometamol, trometamolhydrochloride, sucrose, water voor injectie

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Dispersie voor injectie

Injectieflacons voor eenmalige dosering
10 injectieflacons voor eenmalige dosering

Injectieflacons voor meervoudige dosering
10 injectieflacons voor meervoudige dosering
195 injectieflacons voor meervoudige dosering

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intramusculair gebruik.
Niet verdunnen vóór gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Scan voor meer informatie.
www.comirnatyglobal.com

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP (bij -90 °C tot -60 °C)
Uiterste houdbaarheidsdatum bij 2 °C tot 8 °C: ……..
(Maximaal 10 weken. De eerdere houdbaarheidsdatum doorstrepen.)

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Na ontvangst bewaren bij 2 °C tot 8 °C. Niet opnieuw invriezen.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Injectieflacons voor meervoudige dosering
Na voor het eerst te zijn aangeprikt, bewaren bij 2 °C tot 30 °C en binnen 12 uur gebruiken.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Duitsland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Injectieflacons voor eenmalige dosering
EU/1/20/1528/018

Injectieflacons voor meervoudige dosering
EU/1/20/1528/019 10 injectieflacons voor meervoudige dosering
EU/1/20/1528/020 195 injectieflacons voor meervoudige dosering

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

COMIRNATY Omicron XBB.1.5 30 mcg injectie
COVID-19-mRNA-vaccin
raxtozinameran
IM

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Niet verdunnen.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

Injectieflacons voor eenmalige dosering
1 dosis

Injectieflacons voor meervoudige dosering
6 doses van 30 microgram

6. OVERIGE

Injectieflacons voor meervoudige dosering
Tijdstip voor weggooien:

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS (plastic voorgevulde spuit)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

COMIRNATY Omicron XBB.1.5 30 microgram/dosis dispersie voor injectie in een voorgevulde spuit volwassenen en jongeren vanaf 12 jaar
COVID-19-mRNA-vaccin
raxtozinameran

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke voorgevulde spuit bevat 1 dosis van 0,3 ml. Eén dosis bevat 30 microgram raxtozinameran.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, cholesterol, trometamol, trometamolhydrochloride, sucrose, water voor injectie

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Dispersie voor injectie
10 voorgevulde spuiten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intramusculair gebruik
Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Eenmalig gebruik

Scan voor meer informatie.
www.comirnatyglobal.com

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP (bij -90 °C tot -60 °C)
Uiterste houdbaarheidsdatum bij 2 °C tot 8 °C: ……..
(Maximaal 10 weken. De eerdere houdbaarheidsdatum doorstrepen.)

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Na ontvangst bewaren bij 2 °C tot 8 °C. Niet opnieuw invriezen.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Duitsland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/20/1528/025

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET (plastic voorgevulde spuit)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

COMIRNATY Omicron XBB.1.5 30 mcg injectie
COVID-19-mRNA-vaccin
raxtozinameran
IM

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP (bij -90 °C tot -60 °C)

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

1 dosis

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS (glazen voorgevulde spuit)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

COMIRNATY Omicron XBB.1.5 30 microgram/dosis dispersie voor injectie in een voorgevulde spuit volwassenen en jongeren vanaf 12 jaar
COVID-19-mRNA-vaccin
raxtozinameran

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke voorgevulde spuit bevat 1 dosis van 0,3 ml. Eén dosis bevat 30 microgram raxtozinameran.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, cholesterol, trometamol, trometamolhydrochloride, sucrose, water voor injectie

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Dispersie voor injectie

10 voorgevulde spuiten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intramusculair gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Eenmalig gebruik

Scan voor meer informatie.
www.comirnatyglobal.com

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP (bij 2 °C tot 8 °C)

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Duitsland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/20/1528/027

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET (glazen voorgevulde spuit)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

COMIRNATY Omicron XBB.1.5 30 mcg injectie
COVID-19-mRNA-vaccin
raxtozinameran
IM

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP (bij 2 °C tot 8 °C)

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

1 dosis

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

COMIRNATY Omicron XBB.1.5 10 microgram/dosis concentraat voor dispersie voor injectie
kinderen van 5 tot en met 11 jaar
COVID-19-mRNA-vaccin
raxtozinameran

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Na verdunning bevat elke injectieflacon 10 doses van 0,2 ml.
Eén dosis bevat 10 microgram raxtozinameran.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, cholesterol, trometamol, trometamolhydrochloride, sucrose, water voor injectie

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Concentraat voor dispersie voor injectie
10 injectieflacons voor meervoudige dosering

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intramusculair gebruik na verdunning.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Scan voor meer informatie.
www.comirnatyglobal.com

Vóór gebruik elke injectieflacon verdunnen met 1,3 ml natriumchlorideoplossing (9 mg/ml; 0,9%) voor injectie.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP (bij -90 °C tot -60 °C)
Uiterste houdbaarheidsdatum bij 2 °C tot 8 °C: ……..
(Maximaal 10 weken. De eerdere houdbaarheidsdatum doorstrepen.)

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Na ontvangst bewaren bij 2 °C tot 8 °C. Niet opnieuw invriezen.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.
Na verdunning bewaren bij 2 °C tot 30 °C en binnen 12 uur gebruiken.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Duitsland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/20/1528/021

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

COMIRNATY Omicron XBB.1.5 10 mcg steriel concentraat
COVID-19-mRNA-vaccin
raxtozinameran
IM

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

10 doses 10 microgram na verdunning

6. OVERIGE

Tijdstip voor weggooien:

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

COMIRNATY Omicron XBB.1.5 10 microgram/dosis dispersie voor injectie
kinderen van 5 tot en met 11 jaar
COVID-19-mRNA-vaccin
raxtozinameran

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Eén dosis bevat 10 microgram raxtozinameran.

Injectieflacons voor eenmalige dosering
Elke injectieflacon bevat 1 dosis van 0,3 ml.

Injectieflacons voor meervoudige dosering
Elke injectieflacon bevat 6 doses van 0,3 ml.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, cholesterol, trometamol, trometamolhydrochloride, sucrose, water voor injectie

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Dispersie voor injectie

Injectieflacons voor eenmalige dosering
10 injectieflacons voor eenmalige dosering

Injectieflacons voor meervoudige dosering
10 injectieflacons voor meervoudige dosering

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intramusculair gebruik.
Niet verdunnen vóór gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Scan voor meer informatie.
www.comirnatyglobal.com

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP (bij -90 °C tot -60 °C)
Uiterste houdbaarheidsdatum bij 2 °C tot 8 °C: ……..
(Maximaal 10 weken. De eerdere houdbaarheidsdatum doorstrepen.)

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Na ontvangst bewaren bij 2 °C tot 8 °C. Niet opnieuw invriezen.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Injectieflacons voor meervoudige dosering
Na voor het eerst te zijn aangeprikt, bewaren bij 2 °C tot 30 °C en binnen 12 uur gebruiken.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Duitsland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Injectieflacons voor eenmalige dosering
EU/1/20/1528/022

Injectieflacons voor meervoudige dosering
EU/1/20/1528/023

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

COMIRNATY Omicron XBB.1.5 10 mcg injectie
COVID-19-mRNA-vaccin
raxtozinameran
IM

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Niet verdunnen.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

Injectieflacons voor eenmalige dosering
1 dosis

Injectieflacons voor meervoudige dosering
6 doses van 10 microgram

6. OVERIGE

Injectieflacons voor meervoudige dosering
Tijdstip voor weggooien:

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

COMIRNATY Omicron XBB.1.5 3 microgram/dosis concentraat voor dispersie voor injectie
kinderen van 6 maanden tot en met 4 jaar
COVID-19-mRNA-vaccin
raxtozinameran

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Na verdunning bevat elke injectieflacon **10** doses van **0,2 ml**.
Eén dosis bevat 3 microgram raxtozinameran.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, cholesterol, trometamol, trometamolhydrochloride, sucrose, water voor injectie

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Concentraat voor dispersie voor injectie
10 injectieflacons voor meervoudige dosering

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intramusculair gebruik na verdunning.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Scan voor meer informatie.
www.comirnatyglobal.com

Vóór gebruik elke injectieflacon verdunnen met **2,2 ml** natriumchlorideoplossing (9 mg/ml; 0,9%) voor injectie.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP (bij -90 °C tot -60 °C)
Uiterste houdbaarheidsdatum bij 2 °C tot 8 °C: ……..
(Maximaal 10 weken. De eerdere houdbaarheidsdatum doorstrepen.)

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Na ontvangst bewaren bij 2 °C tot 8 °C. Niet opnieuw invriezen.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.
Na verdunning bewaren bij 2 °C tot 30 °C en binnen 12 uur gebruiken.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Duitsland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/20/1528/024

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

COMIRNATY Omicron XBB.1.5 3 mcg steriel concentraat
COVID-19-mRNA-vaccin
raxtozinameran
IM

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

10 doses van **0,2 ml** na verdunning

6. OVERIGE

Tijdstip voor weggooien:

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

COMIRNATY Omicron XBB.1.5 3 microgram/dosis concentraat voor dispersie voor injectie
kinderen van 6 maanden tot en met 4 jaar
COVID-19-mRNA-vaccin
raxtozinameran

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Na verdunning bevat elke injectieflacon **3** doses van **0,3 ml**.
Eén dosis bevat 3 microgram raxtozinameran.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, cholesterol, trometamol, trometamolhydrochloride, sucrose, water voor injectie

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Concentraat voor dispersie voor injectie
10 injectieflacons voor meervoudige dosering

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intramusculair gebruik na verdunning.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Scan voor meer informatie.
www.comirnatyglobal.com

Vóór gebruik elke injectieflacon verdunnen met **1,1 ml** natriumchlorideoplossing (9 mg/ml; 0,9%) voor injectie.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP (bij -90 °C tot -60 °C)
Uiterste houdbaarheidsdatum bij 2 °C tot 8 °C: ……..
(Maximaal 10 weken. De eerdere houdbaarheidsdatum doorstrepen.)

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Na ontvangst bewaren bij 2 °C tot 8 °C. Niet opnieuw invriezen.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.
Na verdunning bewaren bij 2 °C tot 30 °C en binnen 12 uur gebruiken.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Duitsland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/20/1528/026

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

COMIRNATY Omicron XBB.1.5 3 mcg steriel concentraat
COVID-19-mRNA-vaccin
raxtozinameran
IM

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

3 doses van **0,3 ml** na verdunning

6. OVERIGE

Tijdstip voor weggooien:

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS (10 injectieflacons)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

COMIRNATY JN.1 30 microgram/dosis dispersie voor injectie
volwassenen en jongeren vanaf 12 jaar
COVID-19-mRNA-vaccin
bretovameran

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Eén dosis bevat 30 microgram bretovameran.

Injectieflacons voor eenmalige dosering
Elke injectieflacon bevat 1 dosis van 0,3 ml.

Injectieflacons voor meervoudige dosering
Elke injectieflacon bevat 6 doses van 0,3 ml.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, cholesterol, trometamol, trometamolhydrochloride, sucrose, water voor injectie

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Dispersie voor injectie

Injectieflacons voor eenmalige dosering
10 injectieflacons voor eenmalige dosering

Injectieflacons voor meervoudige dosering
10 injectieflacons voor meervoudige dosering

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intramusculair gebruik.
Niet verdunnen vóór gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Scan voor meer informatie.

www.comirnatyglobal.com

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP (bij -90 °C tot -60 °C)
Uiterste houdbaarheidsdatum bij 2 °C tot 8 °C: ……..
(Maximaal 10 weken. De eerdere houdbaarheidsdatum doorstrepen.)

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Na ontvangst bewaren bij 2 °C tot 8 °C. Niet opnieuw invriezen.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Injectieflacons voor meervoudige dosering
Na voor het eerst te zijn aangeprikt, bewaren bij 2 °C tot 30 °C en binnen 12 uur gebruiken.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Duitsland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Injectieflacons voor eenmalige dosering
EU/1/20/1528/028

Injectieflacons voor meervoudige dosering
EU/1/20/1528/029

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

COMIRNATY JN.1 30 mcg injectie
COVID-19-mRNA-vaccin
bretovameran
IM

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Niet verdunnen.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

Injectieflacons voor eenmalige dosering
1 dosis

Injectieflacons voor meervoudige dosering
6 doses van 30 microgram

6. OVERIGE

Injectieflacons voor meervoudige dosering
Tijdstip voor weggooien:

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS (plastic voorgevulde spuit)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

COMIRNATY JN.1 30 microgram/dosis dispersie voor injectie in een voorgevulde spuit
volwassenen en jongeren vanaf 12 jaar
COVID-19-mRNA-vaccin
bretovameran

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke voorgevulde spuit bevat 1 dosis van 0,3 ml. Eén dosis bevat 30 microgram bretovameran.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, cholesterol, trometamol, trometamolhydrochloride, sucrose, water voor injectie

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Dispersie voor injectie
10 voorgevulde spuiten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intramusculair gebruik
Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Eenmalig gebruik

Scan voor meer informatie.
www.comirnatyglobal.com

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP (bij -90 °C tot -60 °C)
Uiterste houdbaarheidsdatum bij 2 °C tot 8 °C: ……..
(Maximaal 10 weken. De eerdere houdbaarheidsdatum doorstrepen.)

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Na ontvangst bewaren bij 2 °C tot 8 °C. Niet opnieuw invriezen.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Duitsland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/20/1528/031

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET (plastic voorgevulde spuit)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

COMIRNATY JN.1 30 mcg injectie
COVID-19-mRNA-vaccin
bretovameran
IM

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP (bij -90 °C tot -60 °C)

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

1 dosis

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS (glazen voorgevulde spuit)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

COMIRNATY JN.1 30 microgram/dosis dispersie voor injectie in een voorgevulde spuit
volwassenen en jongeren vanaf 12 jaar
COVID-19-mRNA-vaccin
bretovameran

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke voorgevulde spuit bevat 1 dosis van 0,3 ml. Eén dosis bevat 30 microgram bretovameran.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, cholesterol, trometamol, trometamolhydrochloride, sucrose, water voor injectie

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Dispersie voor injectie

10 voorgevulde spuiten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intramusculair gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Eenmalig gebruik

Scan voor meer informatie.
www.comirnatyglobal.com

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP (bij 2 °C tot 8 °C)

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Duitsland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/20/1528/030

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET (glazen voorgevulde spuit)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

COMIRNATY JN.1 30 mcg injectie
COVID-19-mRNA-vaccin
bretovameran
IM

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP (bij 2 °C tot 8 °C)

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

1 dosis

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

COMIRNATY JN.1 10 microgram/dosis concentraat voor dispersie voor injectie
kinderen van 5 tot en met 11 jaar
COVID-19-mRNA-vaccin
bretovameran

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Na verdunning bevat elke injectieflacon 10 doses van 0,2 ml.
Eén dosis bevat 10 microgram bretovameran.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, cholesterol, trometamol, trometamolhydrochloride, sucrose, water voor injectie

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Concentraat voor dispersie voor injectie
10 injectieflacons voor meervoudige dosering

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intramusculair gebruik na verdunning.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Scan voor meer informatie.
www.comirnatyglobal.com

Vóór gebruik elke injectieflacon verdunnen met 1,3 ml natriumchlorideoplossing (9 mg/ml; 0,9%) voor injectie.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP (bij -90 °C tot -60 °C)
Uiterste houdbaarheidsdatum bij 2 °C tot 8 °C: ……..
(Maximaal 10 weken. De eerdere houdbaarheidsdatum doorstrepen.)

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Na ontvangst bewaren bij 2 °C tot 8 °C. Niet opnieuw invriezen.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.
Na verdunning bewaren bij 2 °C tot 30 °C en binnen 12 uur gebruiken.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Duitsland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/20/1528/034

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

COMIRNATY JN.1 10 mcg steriel concentraat
COVID-19-mRNA-vaccin
bretovameran
IM

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

10 doses 10 microgram na verdunning

6. OVERIGE

Tijdstip voor weggooien:

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

COMIRNATY JN.1 10 microgram/dosis dispersie voor injectie
kinderen van 5 tot en met 11 jaar
COVID-19-mRNA-vaccin
bretovameran

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Eén dosis bevat 10 microgram bretovameran.

Injectieflacons voor eenmalige dosering
Elke injectieflacon bevat 1 dosis van 0,3 ml.

Injectieflacons voor meervoudige dosering
Elke injectieflacon bevat 6 doses van 0,3 ml.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, cholesterol, trometamol, trometamolhydrochloride, sucrose, water voor injectie

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Dispersie voor injectie

Injectieflacons voor eenmalige dosering
10 injectieflacons voor eenmalige dosering

Injectieflacons voor meervoudige dosering
10 injectieflacons voor meervoudige dosering

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intramusculair gebruik.
Niet verdunnen vóór gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Scan voor meer informatie.
www.comirnatyglobal.com

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP (bij -90 °C tot -60 °C)
Uiterste houdbaarheidsdatum bij 2 °C tot 8 °C: ……..
(Maximaal 10 weken. De eerdere houdbaarheidsdatum doorstrepen.)

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Na ontvangst bewaren bij 2 °C tot 8 °C. Niet opnieuw invriezen.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Injectieflacons voor meervoudige dosering
Na voor het eerst te zijn aangeprikt, bewaren bij 2 °C tot 30 °C en binnen 12 uur gebruiken.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Duitsland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Injectieflacons voor eenmalige dosering
EU/1/20/1528/032

Injectieflacons voor meervoudige dosering
EU/1/20/1528/033

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

COMIRNATY JN.1 10 mcg injectie
COVID-19-mRNA-vaccin
bretovameran
IM

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Niet verdunnen.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

Injectieflacons voor eenmalige dosering
1 dosis

Injectieflacons voor meervoudige dosering
6 doses van 10 microgram

6. OVERIGE

Injectieflacons voor meervoudige dosering
Tijdstip voor weggooien:

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

COMIRNATY JN.1 3 microgram/dosis concentraat voor dispersie voor injectie
kinderen van 6 maanden tot en met 4 jaar
COVID-19-mRNA-vaccin
bretovameran

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Na verdunning bevat elke injectieflacon **10** doses van **0,2 ml**.
Eén dosis bevat 3 microgram bretovameran.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, cholesterol, trometamol, trometamolhydrochloride, sucrose, water voor injectie

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Concentraat voor dispersie voor injectie
10 injectieflacons voor meervoudige dosering

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intramusculair gebruik na verdunning.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Scan voor meer informatie.
www.comirnatyglobal.com

Vóór gebruik elke injectieflacon verdunnen met **2,2 ml** natriumchlorideoplossing (9 mg/ml; 0,9%) voor injectie.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP (bij -90 °C tot -60 °C)
Uiterste houdbaarheidsdatum bij 2 °C tot 8 °C: ……..
(Maximaal 10 weken. De eerdere houdbaarheidsdatum doorstrepen.)

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Na ontvangst bewaren bij 2 °C tot 8 °C. Niet opnieuw invriezen.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.
Na verdunning bewaren bij 2 °C tot 30 °C en binnen 12 uur gebruiken.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Duitsland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/20/1528/036

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

COMIRNATY JN.1 3 mcg steriel concentraat
COVID-19-mRNA-vaccin
bretovameran
IM

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

10 doses van **0,2 ml** na verdunning

6. OVERIGE

Tijdstip voor weggooien:

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

COMIRNATY JN.1 3 microgram/dosis concentraat voor dispersie voor injectie
kinderen van 6 maanden tot en met 4 jaar
COVID-19-mRNA-vaccin
bretovameran

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Na verdunning bevat elke injectieflacon **3** doses van **0,3 ml**.
Eén dosis bevat 3 microgram bretovameran.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, cholesterol, trometamol, trometamolhydrochloride, sucrose, water voor injectie

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Concentraat voor dispersie voor injectie
10 injectieflacons voor meervoudige dosering

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intramusculair gebruik na verdunning.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Scan voor meer informatie.
www.comirnatyglobal.com

Vóór gebruik elke injectieflacon verdunnen met **1,1 ml** natriumchlorideoplossing (9 mg/ml; 0,9%) voor injectie.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP (bij -90 °C tot -60 °C)
Uiterste houdbaarheidsdatum bij 2 °C tot 8 °C: ……..
(Maximaal 10 weken. De eerdere houdbaarheidsdatum doorstrepen.)

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Na ontvangst bewaren bij 2 °C tot 8 °C. Niet opnieuw invriezen.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.
Na verdunning bewaren bij 2 °C tot 30 °C en binnen 12 uur gebruiken.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Duitsland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/20/1528/035

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

COMIRNATY JN.1 3 mcg steriel concentraat
COVID-19-mRNA-vaccin
bretovameran
IM

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

3 doses van **0,3 ml** na verdunning

6. OVERIGE

Tijdstip voor weggooien:

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Comirnaty 30 microgram/dosis dispersie voor injectie
Volwassenen en jongeren vanaf 12 jaar
COVID-19-mRNA-vaccin
tozinameran

▼Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit vaccin toegediend krijgt want er staat belangrijke informatie in voor u.
- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Comirnaty en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit middel toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe wordt dit middel bewaard?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Comirnaty en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Comirnaty is een vaccin dat wordt gebruikt om COVID-19, veroorzaakt door het coronavirus (SARS-CoV-2), te voorkomen.

Comirnaty 30 microgram/dosis dispersie voor injectie wordt gegeven aan volwassenen en jongeren van 12 jaar en ouder.

Het vaccin zet het immuunsysteem (de natuurlijke afweer van het lichaam) aan tot het produceren van antistoffen en bloedcellen die tegen het virus werken, waardoor bescherming wordt geboden tegen COVID-19.

Aangezien Comirnaty niet het virus zelf bevat om voor de immuniteit te zorgen, kan het bij u geen COVID-19 veroorzaken.

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

2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen?
- U bent allergisch voor de werkzame stof of voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?
Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit vaccin toegediend krijgt als u:
- ooit een ernstige allergische reactie of moeite met ademen heeft gehad na injectie van een ander vaccin of nadat u in het verleden dit vaccin heeft gekregen

- zenuwachtig bent voor het vaccinatieproces of ooit bent flauwgevallen na een naaldprik
- een ernstige ziekte of een infectie heeft met hoge koorts. U kunt echter wel uw vaccinatie krijgen als u lichte koorts of een infectie van de bovenste luchtwegen, zoals een verkoudheid, heeft
- een bloedingsprobleem heeft, snel blauwe plekken krijgt of een geneesmiddel gebruikt dat bloedstolsels voorkomt
- een verzwakte afweer van uw lichaam heeft door een ziekte zoals een hiv-infectie, of door een geneesmiddel zoals corticosteroïde dat invloed heeft op de afweer van uw lichaam

Er is een verhoogd risico op myocarditis (ontsteking van de hartspier) en pericarditis (ontsteking van het hartzakje) na vaccinatie met Comirnaty (zie rubriek 4). Deze aandoeningen kunnen binnen enkele dagen na vaccinatie optreden en deden zich voornamelijk voor binnen 14 dagen. Ze werden vaker waargenomen na de tweede vaccinatie, en vaker bij jongens en jonge mannen. Het risico op myocarditis en pericarditis lijkt lager te zijn bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar dan bij kinderen van 12 tot en met 17 jaar. De meeste gevallen van myocarditis en pericarditis herstellen. In sommige gevallen was ondersteuning op de intensive care nodig en er zijn dodelijke gevallen voorgekomen. Na vaccinatie moet u alert zijn op tekenen van myocarditis en pericarditis, zoals kortademigheid, hartkloppingen en pijn op de borst, en onmiddellijk medische hulp inroepen indien deze optreden.

Zoals met elk vaccin is het mogelijk dat Comirnaty geen volledige bescherming biedt bij alle personen die het vaccin toegediend krijgen. Ook is het niet bekend hoelang u beschermd zult zijn.

Bij personen bij wie het afweersysteem van het lichaam minder goed werkt, is het mogelijk dat de werkzaamheid van Comirnaty minder is. Als het afweersysteem van uw lichaam minder goed werkt, is het mogelijk dat u aanvullende doses van Comirnaty krijgt. In die gevallen moet u fysieke voorzorgsmaatregelen blijven toepassen om COVID-19 te helpen vermijden. Bovendien moeten uw nauwe contacten zoals gebruikelijk gevaccineerd zijn. U moet de gepaste persoonlijke aanbevelingen met uw arts bespreken.

Kinderen
Comirnaty 30 microgram/dosis dispersie voor injectie wordt niet aanbevolen voor kinderen jonger dan 12 jaar.

Er zijn pediatrische formuleringen beschikbaar voor baby’s van 6 maanden en ouder en kinderen jonger dan 12 jaar. Zie voor meer informatie de bijsluiter voor andere formuleringen.

Het vaccin wordt niet aanbevolen voor baby’s jonger dan 6 maanden.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?
Gebruikt u naast Comirnaty nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan, bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken of heeft u kort geleden een ander vaccin toegediend gekregen? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Comirnaty kan op hetzelfde moment worden gegeven als een griepvaccin.

Zwangerschap en borstvoeding
Bent u zwanger of denkt u zwanger te zijn? Neem dan contact op met uw arts, verpleegkundige of apotheker voordat u dit vaccin toegediend krijgt.

Comirnaty kan tijdens de zwangerschap worden gebruikt. Uit een grote hoeveelheid informatie over zwangere vrouwen die tijdens het tweede en derde trimester gevaccineerd zijn met Comirnaty blijken geen negatieve effecten op de zwangerschap of de pasgeboren baby. Hoewel informatie over effecten op de zwangerschap of de pasgeboren baby na vaccinatie in het eerste trimester beperkt is, is er geen verhoogd risico op een miskraam waargenomen.

Comirnaty kan worden toegediend tijdens borstvoeding.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines
Sommige bijwerkingen van de vaccinatie die in rubriek 4 (Mogelijke bijwerkingen) worden genoemd, kunnen tijdelijk invloed hebben op uw rijvaardigheid of op het vermogen om machines te bedienen. Wacht tot deze bijwerkingen zijn verdwenen voordat u een voertuig bestuurt of machines bedient.

3. Hoe wordt dit middel toegediend?

Comirnaty wordt toegediend als een injectie van 0,3 ml in een spier van uw bovenarm.

U krijgt 1 injectie toegediend, ongeacht of u eerder een COVID-19-vaccin heeft gekregen.

Bent u eerder gevaccineerd met een COVID-19-vaccin? Dan mag u een dosis van Comirnaty pas ten minste 3 maanden na de meest recente dosis krijgen.

Als het afweersysteem van uw lichaam minder goed werkt, is het mogelijk dat u aanvullende doses van Comirnaty krijgt.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van Comirnaty? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk vaccin kan ook Comirnaty bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen: komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers
- pijn en zwelling op de plaats van injectie
- vermoeidheid, hoofdpijn
- spierpijn, gewrichtspijn
- koude rillingen, koorts
- diarree

Sommige van deze bijwerkingen kwamen enigszins vaker voor bij jongeren van 12 tot 15 jaar dan bij volwassenen.

Vaak voorkomende bijwerkingen: komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers
- roodheid op de plaats van injectie
- misselijkheid, overgeven
- vergrote lymfeklieren (vaker waargenomen na een boosterdosis)

Soms voorkomende bijwerkingen: komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers
- zich onwel voelen, gevoel van zwakte, gebrek aan energie, slaperigheid
- pijn in de arm
- slapeloosheid
- jeuk op de plaats van injectie
- allergische reacties zoals huiduitslag of jeuk
- minder trek in eten
- duizeligheid
- heel erg veel zweten, nachtzweten

Zelden voorkomende bijwerkingen: komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers
- tijdelijk afhangend gezicht aan één zijde
- allergische reacties zoals uitslag op de huid met roze bulten en erge jeuk (netelroos) of zwelling van het gezicht

Zeer zelden voorkomende bijwerkingen: komen voor bij maximaal 1 op de 10.000 gebruikers

- ontsteking van de hartspier (myocarditis) of ontsteking van het hartzakje (pericarditis) die kan leiden tot kortademigheid, hartkloppingen of pijn op de borst

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
- ernstige allergische reactie
- uitgebreide zwelling van de arm waar het vaccin is toegediend
- zwelling van het gezicht (zwelling van het gezicht kan optreden bij patiënten die eerder huidvullers (‘fillers’) toegediend hebben gekregen)
- een huidreactie die rode vlekken of plekken op de huid veroorzaakt die eruit kunnen zien als een schietschijf met een donkerrood centrum omgeven door blekere rode ringen (erythema multiforme)
- een ongewoon gevoel in de huid, zoals een tintelend of kriebelend gevoel (paresthesie)
- minder gevoel in of gevoeligheid van met name de huid bij aanraken (hypo-esthesie)
- hevige menstruele bloedingen (de meeste gevallen bleken niet ernstig en tijdelijk van aard te zijn)

Het melden van bijwerkingen
Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe wordt dit middel bewaard?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

De volgende informatie over bewaren, uiterste houdbaarheidsdatum en gebruik en hanteren is bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en het etiket na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

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

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Het vaccin wordt bevroren bij -90 °C tot -60 °C ontvangen. Bevroren vaccin kan na ontvangst bij -90 °C tot -60 °C of bij 2 °C tot 8 °C worden bewaard.

Injectieflacons voor eenmalige dosering: Wanneer het vaccin bevroren bij -90 °C tot -60 °C wordt bewaard, kunnen verpakkingen met 10 injectieflacons voor eenmalige dosering gedurende 2 uur worden ontdooid bij 2 °C tot 8 °C of kunnen afzonderlijke injectieflacons gedurende 30 minuten worden ontdooid bij kamertemperatuur (maximaal 30 °C).

Injectieflacons voor meervoudige dosering: Wanneer het vaccin bevroren bij -90 °C tot -60 °C wordt bewaard, kunnen verpakkingen met 10 injectieflacons gedurende 6 uur worden ontdooid bij 2 °C tot 8 °C of kunnen afzonderlijke injectieflacons gedurende 30 minuten worden ontdooid bij kamertemperatuur (maximaal 30 °C).

Ontdooide (eerder bevroren) injectieflacons: Na verwijdering uit de vriezer kan de ongeopende injectieflacon gekoeld bij 2 °C tot 8 °C worden bewaard en getransporteerd gedurende maximaal 10 weken; de gedrukte uiterste houdbaarheidsdatum (EXP) mag niet worden overschreden. Op de omdoos moet de nieuwe uiterste houdbaarheidsdatum bij 2 °C tot 8 °C worden genoteerd. Na ontdooien mag het vaccin niet opnieuw worden ingevroren.

Vóór gebruik kunnen de ongeopende injectieflacons maximaal 12 uur bij een temperatuur tussen 8 °C en 30 °C worden bewaard.

Ontdooide injectieflacons kunnen bij kamerlichtcondities worden gehanteerd.

Geopende injectieflacons: Nadat de injectieflacon voor het eerst is aangeprikt, moet het vaccin worden bewaard bij 2 °C tot 30 °C en binnen 12 uur worden gebruikt, inclusief een transporttijd van maximaal 6 uur. Ongebruikt vaccin moet worden weggegooid.

Gebruik dit vaccin niet als u verkleuring of vreemde deeltjes ziet.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?
- De werkzame stof in het mRNA-vaccin tegen COVID-19 (nucleoside-gemodificeerd) wordt tozinameran genoemd.
  - Een injectieflacon voor eenmalige dosering bevat 1 dosis van 0,3 ml met elk 30 microgram tozinameran.
  - Een injectieflacon voor meervoudige dosering bevat 6 doses van 0,3 ml met elk 30 microgram tozinameran.
- De andere stoffen in dit middel zijn:
  - ((4-hydroxybutyl)azaandiyl)bis(hexaan-6,1-diyl)bis(2-hexyldecanoaat) (ALC-0315)
  - 2-[(polyethyleenglycol)-2000]-N,N-ditetradecylacetamide (ALC-0159)
  - 1,2-distearoyl-sn-glycero-3-fosfocholine (DSPC)
  - cholesterol
  - trometamol
  - trometamolhydrochloride
  - sucrose
  - water voor injectie

Hoe ziet Comirnaty eruit en hoeveel zit er in een verpakking?
Het vaccin is een witte tot gebroken witte dispersie (pH: 6,9 – 7,9) geleverd in:
- Ofwel een heldere injectieflacon voor eenmalige dosering (type I-glas) van 2 ml, met een rubberen stop en een grijze plastic flip-offdop met aluminium verzegeling. Een injectieflacon bevat 1 dosis.
- Of een heldere injectieflacon voor meervoudige dosering (type I-glas) van 2 ml, met een rubberen stop en een grijze plastic flip-offdop met aluminium verzegeling. Elke injectieflacon bevat 6 doses.

Verpakkingsgrootte van injectieflacons voor eenmalige dosering: 10 injectieflacons
Verpakkingsgrootten van injectieflacons voor meervoudige dosering: 10 injectieflacons of 195 injectieflacons
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen
BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Duitsland
Telefoon: +49 6131 9084-0

Fax: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

Fabrikanten
BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 – 19
55116 Mainz
Duitsland

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
België

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

- **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 A.E., 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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Scan de code met een mobiel toestel om de bijsluiter in verschillende talen te krijgen.

URL: www.comirnatyglobal.com

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: https://www.ema.europa.eu.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:
Comirnaty moet intramusculair worden toegediend als een enkele dosis van 0,3 ml, ongeacht de voorafgaande COVID-19-vaccinatiestatus.

Voor personen die eerder zijn gevaccineerd met een COVID-19-vaccin moet Comirnaty ten minste 3 maanden na de meest recente dosis van een COVID-19-vaccin worden toegediend.

Aan personen die ernstig immuungecompromitteerd zijn, kunnen aanvullende doses worden gegeven.

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

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

- **Controleer** of de injectieflacon **een grijze plastic dop** heeft en of de **productnaam Comirnaty 30 microgram/dosis dispersie voor injectie** is (12 jaar en ouder).
- Als de injectieflacon een andere productnaam vermeldt op het etiket, raadpleeg dan de Samenvatting van de productkenmerken voor die formulering.
- Als de injectieflacon bevroren wordt bewaard, moet de inhoud vóór gebruik worden ontdooid. Breng bevroren injectieflacons over naar een omgeving van 2 °C tot 8 °C om te ontdooien. Zorg ervoor dat de injectieflacons vóór gebruik volledig zijn ontdooid.
  - Injectieflacons voor eenmalige dosering: het kan 2 uur duren om een verpakking met 10 injectieflacons voor eenmalige dosering te ontdooien.
  - Injectieflacons voor meervoudige dosering: het kan 6 uur duren om een verpakking met 10 injectieflacons voor meervoudige dosering te ontdooien.
- Wanneer de injectieflacons naar bewaring bij 2 °C tot 8 °C worden verplaatst, moet de houdbaarheidsdatum op de doos worden bijgewerkt.
- Ongeopende injectieflacons kunnen **maximaal 10 weken bij 2 °C tot 8 °C worden bewaard**; de gedrukte uiterste houdbaarheidsdatum (EXP) mag niet worden overschreden.
- Als alternatief kunnen afzonderlijke bevroren injectieflacons gedurende 30 minuten bij temperaturen tot 30 °C worden ontdooid.
- Vóór gebruik kan de ongeopende injectieflacon maximaal 12 uur bij een temperatuur tot 30 °C worden bewaard. Ontdooide injectieflacons kunnen bij kamerlichtcondities worden gehanteerd.

Bereiden van doses van 0,3 ml

- Meng voorzichtig door de injectieflacons vóór gebruik 10 maal om te keren. Niet schudden.
- Vóór het mengen kan de ontdooide dispersie witte of gebroken witte, ondoorzichtige, amorfe deeltjes bevatten.

- Na het mengen moet het vaccin een witte tot gebroken witte dispersie zijn waarin geen deeltjes zichtbaar zijn. Gebruik het vaccin niet als er vreemde deeltjes aanwezig zijn of als er sprake is van verkleuring.
- Controleer of de injectieflacon een injectieflacon voor eenmalige dosering of een injectieflacon voor meervoudige dosering is en volg de onderstaande, van toepassing zijnde instructies voor hanteren:
  - Injectieflacons voor eenmalige dosering
    - Trek één vaccindosis van 0,3 ml op.
    - Gooi de injectieflacon en het overblijvende volume weg.
  - Injectieflacons voor meervoudige dosering
    - Injectieflacons voor meervoudige dosering bevatten 6 doses van elk 0,3 ml.
    - Reinig op aseptische wijze de stop van de injectieflacon met een antiseptisch doekje voor eenmalig gebruik.
    - Trek 0,3 ml Comirnaty op.

  Gebruik **spuiten en/of naalden met een kleine dode ruimte** om 6 doses uit een enkele injectieflacon te kunnen optrekken. De dode ruimte van de combinatie van spuit en naald mag maximaal 35 microliter zijn. Als standaardspuiten en -naalden worden gebruikt, is er mogelijk niet voldoende volume om een zesde dosis uit een enkele injectieflacon op te trekken.
- Elke dosis moet 0,3 ml vaccin bevatten.
- Gooi de injectieflacon en het overblijvende volume weg als de hoeveelheid vaccin die in de injectieflacon overblijft, geen volledige dosis van 0,3 ml kan opleveren.
- Noteer de betreffende datum/het betreffende tijdstip op de injectieflacon. Gooi ongebruikt vaccin 12 uur nadat de injectieflacon voor het eerst is aangeprikt, weg.

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

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Comirnaty 10 microgram/dosis concentraat voor dispersie voor injectie
Kinderen van 5 tot en met 11 jaar
COVID-19-mRNA-vaccin
tozinameran

▼Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die uw kind eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat uw kind dit vaccin toegediend krijgt want er staat belangrijke informatie in voor uw kind.
- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met de arts, apotheker of verpleegkundige van uw kind.
- Krijgt uw kind last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt uw kind een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met de arts, apotheker of verpleegkundige van uw kind.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Comirnaty en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag uw kind dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit middel toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe wordt dit middel bewaard?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Comirnaty en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Comirnaty is een vaccin dat wordt gebruikt om COVID-19, veroorzaakt door het coronavirus (SARS-CoV-2), te voorkomen.

Comirnaty 10 microgram/dosis concentraat voor dispersie voor injectie wordt gegeven aan kinderen van 5 tot en met 11 jaar.

Het vaccin zet het immuunsysteem (de natuurlijke afweer van het lichaam) aan tot het produceren van antistoffen en bloedcellen die tegen het virus werken, waardoor bescherming wordt geboden tegen COVID-19.

Aangezien Comirnaty niet het virus zelf bevat om voor de immuniteit te zorgen, kan het bij uw kind geen COVID-19 veroorzaken.

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

2. Wanneer mag uw kind dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag uw kind dit middel niet toegediend krijgen?
- Uw kind is allergisch voor de werkzame stof of voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?
Neem contact op met de arts, apotheker of verpleegkundige van uw kind voordat uw kind dit vaccin toegediend krijgt als uw kind:

- ooit een ernstige allergische reactie of moeite met ademen heeft gehad na injectie van een ander vaccin of nadat uw kind in het verleden dit vaccin heeft gekregen
- zenuwachtig is voor het vaccinatieproces of ooit is flauwgevallen na een naaldprik
- een ernstige ziekte of een infectie heeft met hoge koorts. Uw kind kan echter wel de vaccinatie krijgen als hij/zij lichte koorts of een infectie van de bovenste luchtwegen, zoals een verkoudheid, heeft
- een bloedingsprobleem heeft, snel blauwe plekken krijgt of een geneesmiddel gebruikt dat bloedstolsels voorkomt
- een verzwakte afweer van het lichaam heeft door een ziekte zoals een hiv-infectie, of door een geneesmiddel zoals corticosteroïde dat invloed heeft op de afweer van het lichaam

Er is een verhoogd risico op myocarditis (ontsteking van de hartspier) en pericarditis (ontsteking van het hartzakje) na vaccinatie met Comirnaty (zie rubriek 4). Deze aandoeningen kunnen binnen enkele dagen na vaccinatie optreden en deden zich voornamelijk voor binnen 14 dagen. Ze werden vaker waargenomen na de tweede vaccinatie, en vaker bij jongens en jonge mannen. Het risico op myocarditis en pericarditis lijkt lager te zijn bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar dan bij kinderen van 12 tot en met 17 jaar. De meeste gevallen van myocarditis en pericarditis herstellen. In sommige gevallen was ondersteuning op de intensive care nodig en er zijn dodelijke gevallen voorgekomen. Na vaccinatie moet u alert zijn op tekenen van myocarditis en pericarditis, zoals kortademigheid, hartkloppingen en pijn op de borst, en onmiddellijk medische hulp inroepen indien deze optreden.

Zoals met elk vaccin is het mogelijk dat Comirnaty geen volledige bescherming biedt bij alle personen die het vaccin toegediend krijgen. Ook is het niet bekend hoelang uw kind beschermd zal zijn.

Bij personen bij wie het afweersysteem van het lichaam minder goed werkt, is het mogelijk dat de werkzaamheid van Comirnaty minder is. Als het afweersysteem van het lichaam van uw kind minder goed werkt, is het mogelijk dat hij/zij aanvullende doses van Comirnaty krijgt. In die gevallen moet uw kind fysieke voorzorgsmaatregelen blijven toepassen om COVID-19 te helpen vermijden. Bovendien moeten nauwe contacten van uw kind zoals gebruikelijk gevaccineerd zijn. U moet de gepaste persoonlijke aanbevelingen met de arts van uw kind bespreken.

Kinderen
Comirnaty 10 microgram/dosis concentraat voor dispersie voor injectie wordt niet aanbevolen voor kinderen jonger dan 5 jaar.

Er zijn pediatrische formuleringen beschikbaar voor baby’s en kinderen van 6 maanden tot en met 4 jaar oud. Zie voor meer informatie de bijsluiter voor andere formuleringen.

Het vaccin wordt niet aanbevolen voor baby’s jonger dan 6 maanden.

Gebruikt uw kind nog andere geneesmiddelen?
Gebruikt uw kind naast Comirnaty nog andere geneesmiddelen, heeft uw kind dat kort geleden gedaan, bestaat de mogelijkheid dat uw kind binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken of heeft uw kind kort geleden een ander vaccin toegediend gekregen? Vertel dat dan de arts of apotheker van uw kind.

Zwangerschap en borstvoeding
Is uw kind zwanger? Neem dan contact op met de arts, verpleegkundige of apotheker van uw kind voordat uw kind dit vaccin toegediend krijgt.

Comirnaty kan tijdens de zwangerschap worden gebruikt. Uit een grote hoeveelheid informatie over zwangere vrouwen die tijdens het tweede en derde trimester gevaccineerd zijn met Comirnaty blijken geen negatieve effecten op de zwangerschap of de pasgeboren baby. Hoewel informatie over effecten

op de zwangerschap of de pasgeboren baby na vaccinatie in het eerste trimester beperkt is, is er geen verhoogd risico op een miskraam waargenomen.

Comirnaty kan worden toegediend tijdens borstvoeding.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines
Sommige bijwerkingen van de vaccinatie die in rubriek 4 (Mogelijke bijwerkingen) worden genoemd, kunnen tijdelijk invloed hebben op het vermogen van uw kind om machines te bedienen of het uitvoeren van activiteiten zoals fietsen. Wacht tot deze bijwerkingen zijn verdwenen alvorens activiteiten te hervatten waarbij de volledige aandacht van uw kind nodig is.

3. Hoe wordt dit middel toegediend?

Comirnaty wordt na verdunning toegediend als een injectie van 0,2 ml in een spier van de bovenarm van uw kind.

Uw kind krijgt 1 injectie toegediend, ongeacht of hij/zij eerder een COVID-19-vaccin heeft gekregen.

Is uw kind eerder gevaccineerd met een COVID-19-vaccin? Dan mag hij/zij een dosis van Comirnaty pas ten minste 3 maanden na de meest recente dosis krijgen.

Als het afweersysteem van het lichaam van uw kind minder goed werkt, is het mogelijk dat hij/zij aanvullende doses van Comirnaty krijgt.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van Comirnaty? Neem dan contact op met de arts, apotheker of verpleegkundige van uw kind.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk vaccin kan ook Comirnaty bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen: komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers
- pijn en zwelling op de plaats van injectie
- vermoeidheid, hoofdpijn
- spierpijn, gewrichtspijn
- koude rillingen, koorts
- diarree

Vaak voorkomende bijwerkingen: komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers
- misselijkheid, overgeven
- roodheid op de plaats van injectie (‘zeer vaak’ voor 5 tot en met 11 jaar)
- vergrote lymfeklieren (vaker waargenomen na een boosterdosis)

Soms voorkomende bijwerkingen: komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers
- zich onwel voelen, gevoel van zwakte, gebrek aan energie, slaperigheid
- pijn in de arm
- slapeloosheid
- jeuk op de plaats van injectie
- allergische reacties zoals huiduitslag of jeuk
- minder trek in eten
- duizeligheid
- heel erg veel zweten, nachtzweten

Zelden voorkomende bijwerkingen: komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers
- tijdelijk afhangend gezicht aan één zijde
- allergische reacties zoals uitslag op de huid met roze bulten en erge jeuk (netelroos) of zwelling van het gezicht

Zeer zelden voorkomende bijwerkingen: komen voor bij maximaal 1 op de 10.000 gebruikers
- ontsteking van de hartspier (myocarditis) of ontsteking van het hartzakje (pericarditis) die kan leiden tot kortademigheid, hartkloppingen of pijn op de borst

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
- ernstige allergische reactie
- uitgebreide zwelling van de arm waar het vaccin is toegediend
- zwelling van het gezicht (zwelling van het gezicht kan optreden bij patiënten die eerder huidvullers (‘fillers’) toegediend hebben gekregen)
- een huidreactie die rode vlekken of plekken op de huid veroorzaakt die eruit kunnen zien als een schietschijf met een donkerrood centrum omgeven door blekere rode ringen (erythema multiforme)
- een ongewoon gevoel in de huid, zoals een tintelend of kriebelend gevoel (paresthesie)
- minder gevoel in of gevoeligheid van met name de huid bij aanraken (hypo-esthesie)
- hevige menstruele bloedingen (de meeste gevallen bleken niet ernstig en tijdelijk van aard te zijn)

Het melden van bijwerkingen
Krijgt uw kind last van bijwerkingen, neem dan contact op met de arts, apotheker of verpleegkundige van uw kind. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe wordt dit middel bewaard?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

De volgende informatie over bewaren, uiterste houdbaarheidsdatum en gebruik en hanteren is bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en het etiket na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

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

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Het vaccin wordt bevroren bij -90 °C tot -60 °C ontvangen. Bevroren vaccin kan na ontvangst bij -90 °C tot -60 °C of bij 2 °C tot 8 °C worden bewaard.

Wanneer het vaccin bevroren bij -90 °C tot -60 °C wordt bewaard, kunnen verpakkingen met 10 injectieflacons gedurende 4 uur worden ontdooid bij 2 °C tot 8 °C of kunnen afzonderlijke injectieflacons gedurende 30 minuten worden ontdooid bij kamertemperatuur (maximaal 30 °C).

Ontdooide (eerder bevroren injectieflacons): Na verwijdering uit de vriezer kan de ongeopende injectieflacon gekoeld bij 2 °C tot 8 °C worden bewaard en getransporteerd gedurende maximaal 10 weken; de gedrukte uiterste houdbaarheidsdatum (EXP) mag niet worden overschreden. Op de

omdoos moet de nieuwe uiterste houdbaarheidsdatum bij 2 °C tot 8 °C worden genoteerd. Na ontdooien mag het vaccin niet opnieuw worden ingevroren.

Vóór gebruik kunnen de ongeopende injectieflacons maximaal 12 uur bij een temperatuur tussen 8 °C en 30 °C worden bewaard.

Ontdooide injectieflacons kunnen bij kamerlichtcondities worden gehanteerd.

Na verdunning moet het vaccin worden bewaard bij 2 °C tot 30 °C en binnen 12 uur worden gebruikt, inclusief een transporttijd van maximaal 6 uur. Ongebruikt vaccin moet worden weggegooid.

Gebruik dit vaccin niet als u verkleuring of vreemde deeltjes in de verdunning ziet.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in het mRNA-vaccin tegen COVID-19 (nucleoside-gemodificeerd) wordt tozinameran genoemd. Na verdunning bevat de injectieflacon 10 doses van 0,2 ml met elk 10 microgram tozinameran.
- De andere stoffen in dit middel zijn:
  - ((4-hydroxybutyl)azaandiyl)bis(hexaan-6,1-diyl)bis(2-hexyldecanoaat) (ALC-0315)
  - 2-[(polyethyleenglycol)-2000]-N,N-ditetradecylacetamide (ALC-0159)
  - 1,2-distearoyl-sn-glycero-3-fosfocholine (DSPC)
  - cholesterol
  - trometamol
  - trometamolhydrochloride
  - sucrose
  - water voor injectie

Hoe ziet Comirnaty eruit en hoeveel zit er in een verpakking?
Het vaccin is een witte tot gebroken witte dispersie (pH: 6,9 - 7,9) geleverd in een heldere injectieflacon voor meervoudige dosering (type I-glas) van 2 ml, met een rubberen stop en een oranje plastic flip-offdop met aluminium verzegeling. Elke injectieflacon bevat 10 doses.

Verpakkingsgrootten: 10 injectieflacons of 195 injectieflacons
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen
BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Duitsland
Telefoon: +49 6131 9084-0
Fax: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

Fabrikanten
BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 - 19
55116 Mainz
Duitsland

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
België

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

- **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 A.E., 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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Scan de code met een mobiel toestel om de bijsluiter in verschillende talen te krijgen.

URL: www.comirnatyglobal.com

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: https://www.ema.europa.eu.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:
Na verdunning moet Comirnaty intramusculair worden toegediend als een enkele dosis van 0,2 ml, ongeacht de voorafgaande COVID-19-vaccinatiestatus.

Voor personen die eerder zijn gevaccineerd met een COVID-19-vaccin moet Comirnaty ten minste 3 maanden na de meest recente dosis van een COVID-19-vaccin worden toegediend.

Bij personen die ernstig immuungecompromitteerd zijn, kunnen aanvullende doses worden gegeven.

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

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

- **Controleer** of de injectieflacon een **oranje plastic dop** heeft en of de **productnaam Comirnaty 10 microgram/dosis concentraat voor dispersie voor injectie** is (kinderen van 5 tot en met 11 jaar).
- Als de injectieflacon een andere productnaam vermeldt op het etiket, raadpleeg dan de Samenvatting van de productkenmerken voor die formulering.
- Als de injectieflacon bevroren wordt bewaard, moet de inhoud vóór gebruik worden ontdooid. Breng bevroren injectieflacons over naar een omgeving van 2 °C tot 8 °C om te ontdooien; het kan 4 uur duren om een verpakking met 10 injectieflacons te ontdooien. Zorg ervoor dat de injectieflacons vóór gebruik volledig zijn ontdooid.
- Wanneer de injectieflacons naar bewaring bij 2 °C tot 8 °C worden verplaatst, moet de houdbaarheidsdatum op de doos worden bijgewerkt.
- Ongeopende injectieflacons kunnen **maximaal 10 weken bij 2 °C tot 8 °C worden bewaard**; de gedrukte uiterste houdbaarheidsdatum (EXP) mag niet worden overschreden.
- Als alternatief kunnen afzonderlijke, bevroren injectieflacons gedurende 30 minuten bij temperaturen tot 30 °C worden ontdooid.
- Vóór gebruik kan de ongeopende injectieflacon maximaal 12 uur bij een temperatuur tot 30 °C worden bewaard. Ontdooide injectieflacons kunnen bij kamerlichtcondities worden gehanteerd.

Verdunnen

- Laat de ontdooide injectieflacon op kamertemperatuur komen en keer de injectieflacon voorafgaand aan verdunning voorzichtig 10 maal om. Niet schudden.
- Vóór verdunning kan de ontdooide dispersie witte tot gebroken witte, ondoorzichtige, amorfe deeltjes bevatten.
- Verdun het ontdooide vaccin in zijn oorspronkelijke injectieflacon met **1,3 ml natriumchlorideoplossing (9 mg/ml; 0,9%) voor injectie** met behulp van een naald van 21 gauge of dunner en aseptische technieken.
- Maak, alvorens de naald te verwijderen uit de stop van de injectieflacon, de druk in de injectieflacon gelijk door 1,3 ml lucht op te trekken in de lege spuit voor verdunningsmiddel.
- Keer de verdunde dispersie voorzichtig 10 maal om. Niet schudden.
- Het verdunde vaccin moet een witte tot gebroken witte dispersie zijn waarin geen deeltjes zichtbaar zijn. Gebruik het verdunde vaccin niet als er vreemde deeltjes aanwezig zijn of als er sprake is van verkleuring.
- Noteer na verdunning op de injectieflacons de **betreffende datum en het betreffende tijdstip voor weggooien**.

- Bewaar ze **na verdunning** bij 2 °C tot 30 °C en gebruik ze binnen **12 uur**.
- Vries de verdunde dispersie niet in en schud er niet mee. Laat de verdunde dispersie, indien gekoeld, vóór gebruik op kamertemperatuur komen.

Bereiden van doses van 0,2 ml
- Na verdunning bevat de injectieflacon 2,6 ml, waaruit 10 doses van 0,2 ml kunnen worden opgetrokken.
- Reinig op aseptische wijze de stop van de injectieflacon met een antiseptisch doekje voor eenmalig gebruik.
- Trek 0,2 ml Comirnaty op voor kinderen van 5 tot en met 11 jaar.
  Gebruik **spuiten en/of naalden met een kleine dode ruimte** om 10 doses uit een enkele injectieflacon te kunnen optrekken. De dode ruimte van de combinatie van spuit en naald mag maximaal 35 microliter zijn. Als standaardspuiten en -naalden worden gebruikt, is er mogelijk niet voldoende volume om tien doses uit een enkele injectieflacon op te trekken.
- Elke dosis moet 0,2 ml vaccin bevatten.
- Gooi de injectieflacon en het overblijvende volume weg als de hoeveelheid vaccin die in de injectieflacon overblijft, geen volledige dosis van 0,2 ml kan opleveren.
- Gooi ongebruikt vaccin binnen 12 uur na verdunning weg.

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

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Comirnaty 3 microgram/dosis concentraat voor dispersie voor injectie
Baby's en kinderen van 6 maanden tot en met 4 jaar
COVID-19-mRNA-vaccin
tozinameran

▼Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die uw kind eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat uw kind dit vaccin toegediend krijgt want er staat belangrijke informatie in voor uw kind.
- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met de arts, apotheker of verpleegkundige van uw kind.
- Krijgt uw kind last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt uw kind een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met de arts, apotheker of verpleegkundige van uw kind.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Comirnaty en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag uw kind dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit middel toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe wordt dit middel bewaard?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Comirnaty en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Comirnaty is een vaccin dat wordt gebruikt om COVID-19, veroorzaakt door het coronavirus (SARS-CoV-2), te voorkomen.

Comirnaty 3 microgram/dosis concentraat voor dispersie voor injectie wordt gegeven aan baby's en kinderen van 6 maanden tot en met 4 jaar.

Het vaccin zet het immuunsysteem (de natuurlijke afweer van het lichaam) aan tot het produceren van antistoffen en bloedcellen die tegen het virus werken, waardoor bescherming wordt geboden tegen COVID-19.

Aangezien Comirnaty niet het virus zelf bevat om voor de immuniteit te zorgen, kan het bij uw kind geen COVID-19 veroorzaken.

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

2. Wanneer mag uw kind dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag uw kind dit middel niet toegediend krijgen?
- Uw kind is allergisch voor de werkzame stof of voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?
Neem contact op met de arts, apotheker of verpleegkundige van uw kind voordat uw kind dit vaccin toegediend krijgt als uw kind:

- ooit een ernstige allergische reactie of moeite met ademen heeft gehad na injectie van een ander vaccin of nadat uw kind in het verleden dit vaccin heeft gekregen
- zenuwachtig is voor het vaccinatieproces of ooit is flauwgevallen na een naaldprik
- een ernstige ziekte of een infectie heeft met hoge koorts. Uw kind kan echter wel de vaccinatie krijgen als hij/zij lichte koorts of een infectie van de bovenste luchtwegen, zoals een verkoudheid, heeft
- een bloedingsprobleem heeft, snel blauwe plekken krijgt of een geneesmiddel gebruikt dat bloedstolsels voorkomt
- een verzwakte afweer van het lichaam heeft door een ziekte zoals een hiv-infectie, of door een geneesmiddel zoals corticosteroïde dat invloed heeft op de afweer van het lichaam

Er is een verhoogd risico op myocarditis (ontsteking van de hartspier) en pericarditis (ontsteking van het hartzakje) na vaccinatie met Comirnaty (zie rubriek 4). Deze aandoeningen kunnen binnen enkele dagen na vaccinatie optreden en deden zich voornamelijk voor binnen 14 dagen. Ze werden vaker waargenomen na de tweede vaccinatie, en vaker bij jongens en jonge mannen. Het risico op myocarditis en pericarditis lijkt lager te zijn bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar dan bij kinderen van 12 tot en met 17 jaar. De meeste gevallen van myocarditis en pericarditis herstellen. In sommige gevallen was ondersteuning op de intensive care nodig en er zijn dodelijke gevallen voorgekomen. Na vaccinatie moet u alert zijn op tekenen van myocarditis en pericarditis, zoals kortademigheid, hartkloppingen en pijn op de borst, en onmiddellijk medische hulp inroepen indien deze optreden.

Zoals met elk vaccin is het mogelijk dat Comirnaty geen volledige bescherming biedt bij alle personen die het vaccin toegediend krijgen. Ook is het niet bekend hoelang uw kind beschermd zal zijn.

Bij personen bij wie het afweersysteem van het lichaam minder goed werkt, is het mogelijk dat de werkzaamheid van Comirnaty minder is. Als het afweersysteem van het lichaam van uw kind minder goed werkt, is het mogelijk dat hij/zij aanvullende doses van Comirnaty krijgt. In die gevallen moet uw kind fysieke voorzorgsmaatregelen blijven toepassen om COVID-19 te helpen vermijden. Bovendien moeten nauwe contacten van uw kind zoals gebruikelijk gevaccineerd zijn. U moet de gepaste persoonlijke aanbevelingen met de arts van uw kind bespreken.

Kinderen
Comirnaty 3 microgram/dosis concentraat voor dispersie voor injectie wordt niet aanbevolen voor kinderen van 5 jaar tot en met 11 jaar.

Er zijn pediatrische formuleringen beschikbaar voor kinderen van 5 jaar tot en met 11 jaar oud. Zie voor meer informatie de bijsluiter voor andere formuleringen.

Het vaccin wordt niet aanbevolen voor baby’s jonger dan 6 maanden.

Gebruikt uw kind nog andere geneesmiddelen?
Gebruikt uw kind naast Comirnaty nog andere geneesmiddelen, heeft uw kind dat kort geleden gedaan, bestaat de mogelijkheid dat uw kind binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken of heeft uw kind kort geleden een ander vaccin toegediend gekregen? Vertel dat dan de arts of apotheker van uw kind.

Zwangerschap en borstvoeding
Comirnaty 3 microgram/dosis concentraat voor dispersie voor injectie, is niet bestemd voor personen ouder dan 5 jaar.

Raadpleeg voor details over het gebruik bij personen ouder dan 5 jaar de bijsluiter voor andere formuleringen.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines
Sommige bijwerkingen van de vaccinatie die in rubriek 4 (Mogelijke bijwerkingen) worden genoemd, kunnen tijdelijk invloed hebben op het vermogen van uw kind om machines te bedienen of het uitvoeren van activiteiten zoals fietsen. Wacht tot deze bijwerkingen zijn verdwenen alvorens activiteiten te hervatten waarbij de volledige aandacht van uw kind nodig is.

3. Hoe wordt dit middel toegediend?

Als uw baby 6 maanden tot jonger dan 12 maanden oud is, krijgt hij/zij Comirnaty na verdunning toegediend als een injectie van 0,2 ml in een spier van het bovenbeen. Als uw baby of kind 1 jaar of ouder is, krijgt hij/zij Comirnaty na verdunning toegediend als een injectie van 0,2 ml in een spier van het bovenbeen of in een spier van de bovenarm.

Als uw kind geen primaire vaccinatiekuur tegen COVID-19 heeft voltooid of als uw kind in het verleden geen infectie met COVID-19 heeft gehad, krijgt uw kind maximaal 3 injecties (het totale aantal doses die nodig zijn als primaire kuur). Het wordt aanbevolen om een tweede dosis 3 weken na de eerste dosis te krijgen, gevolgd door een derde dosis ten minste 8 weken na de tweede dosis om de primaire kuur te voltooien.

Als uw kind eerder een primaire vaccinatiekuur tegen COVID-19 heeft voltooid of als uw kind in het verleden COVID-19 heeft gehad, krijgt uw kind 1 injectie. Als uw kind eerder is gevaccineerd met een COVID-19-vaccin, mag uw kind een dosis van Comirnaty pas ten minste 3 maanden na de meest recente dosis krijgen.

Als uw kind 5 jaar wordt tussen zijn/haar doses van de primaire kuur, moet hij/zij de primaire kuur voltooien met hetzelfde dosisniveau van 3 microgram.

Als het afweersysteem van het lichaam van uw kind minder goed werkt, is het mogelijk dat hij/zij aanvullende doses van Comirnaty krijgt.

Onderlinge uitwisselbaarheid
Het is mogelijk dat uw kind voor de primaire kuur ofwel Comirnaty, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 of Comirnaty Omicron XBB.1.5 (of een combinatie) krijgt. Uw kind mag niet meer krijgen dan het totale aantal doses dat nodig is als primaire kuur. Uw kind mag de primaire kuur slechts eenmaal toegediend krijgen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van Comirnaty? Neem dan contact op met de arts, apotheker of verpleegkundige van uw kind.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk vaccin kan ook Comirnaty bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen: komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers
- prikkelbaarheid (6 maanden tot < 2 jaar)
- pijn/gevoeligheid en zwelling op de plaats van injectie
- vermoeidheid, hoofdpijn
- sufheid (6 maanden tot < 2 jaar)
- spierpijn, gewrichtspijn
- koude rillingen, koorts
- diarree

Vaak voorkomende bijwerkingen: komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers
- misselijkheid, overgeven

- roodheid op de plaats van injectie (‘zeer vaak’ voor 6 maanden tot en met 11 jaar)
- vergrote lymfeklieren (vaker waargenomen na een boosterdosis)

Soms voorkomende bijwerkingen: komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers
- zich onwel voelen, gevoel van zwakte, gebrek aan energie, slaperigheid
- pijn in de arm
- slapeloosheid
- jeuk op de plaats van injectie
- allergische reacties zoals huiduitslag (‘vaak’ voor 6 maanden tot < 2 jaar) of jeuk
- minder trek in eten (‘zeer vaak’ voor 6 maanden tot < 2 jaar)
- duizeligheid
- heel erg veel zweten, nachtzweten

Zelden voorkomende bijwerkingen: komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers
- tijdelijk afhangend gezicht aan één zijde
- allergische reacties zoals uitslag op de huid met roze bulten en erge jeuk (netelroos) of zwelling van het gezicht

Zeer zelden voorkomende bijwerkingen: komen voor bij maximaal 1 op de 10.000 gebruikers
- ontsteking van de hartspier (myocarditis) of ontsteking van het hartzakje (pericarditis) die kan leiden tot kortademigheid, hartkloppingen of pijn op de borst

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
- ernstige allergische reactie
- uitgebreide zwelling van de arm waar het vaccin is toegediend
- zwelling van het gezicht (zwelling van het gezicht kan optreden bij patiënten die eerder huidvullers (‘fillers’) toegediend hebben gekregen)
- een huidreactie die rode vlekken of plekken op de huid veroorzaakt die eruit kunnen zien als een schietschijf met een donkerrood centrum omgeven door blekere rode ringen (erythema multiforme)
- een ongewoon gevoel in de huid, zoals een tintelend of kriebelend gevoel (paresthesie)
- minder gevoel in of gevoeligheid van met name de huid bij aanraken (hypo-esthesie)
- hevige menstruele bloedingen (de meeste gevallen bleken niet ernstig en tijdelijk van aard te zijn)

Het melden van bijwerkingen
Krijgt uw kind last van bijwerkingen, neem dan contact op met de arts, apotheker of verpleegkundige van uw kind. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe wordt dit middel bewaard?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

De volgende informatie over bewaren, uiterste houdbaarheidsdatum en gebruik en hanteren is bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en het etiket na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

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

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Het vaccin wordt bevroren bij -90 °C tot -60 °C ontvangen. Bevroren vaccin kan na ontvangst bij -90 °C tot -60 °C of bij 2 °C tot 8 °C worden bewaard.

Wanneer het vaccin bevroren bij -90 °C tot -60 °C wordt bewaard, kunnen verpakkingen met 10 injectieflacons gedurende 2 uur worden ontdooid bij 2 °C tot 8 °C of kunnen afzonderlijke injectieflacons gedurende 30 minuten worden ontdooid bij kamertemperatuur (maximaal 30 °C).

Ontdooide (eerder bevroren) injectieflacons: Na verwijdering uit de vriezer kan de ongeopende injectieflacon gekoeld bij 2 °C tot 8 °C worden bewaard en getransporteerd gedurende maximaal 10 weken; de gedrukte uiterste houdbaarheidsdatum (EXP) mag niet worden overschreden. Op de omdoos moet de nieuwe uiterste houdbaarheidsdatum bij 2 °C tot 8 °C worden genoteerd. Na ontdooien mag het vaccin niet opnieuw worden ingevroren.

Vóór gebruik kunnen de ongeopende injectieflacons maximaal 12 uur bij een temperatuur tussen 8 °C en 30 °C worden bewaard.

Ontdooide injectieflacons kunnen bij kamerlichtcondities worden gehanteerd.

Na verdunning moet het vaccin worden bewaard bij 2 °C tot 30 °C en binnen 12 uur worden gebruikt, inclusief een transporttijd van maximaal 6 uur. Ongebruikt vaccin moet worden weggegooid.

Gebruik dit vaccin niet als u verkleuring of vreemde deeltjes in de verdunning ziet.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in het mRNA-vaccin tegen COVID-19 (nucleoside-gemodificeerd) wordt tozinameran genoemd. Na verdunning bevat de injectieflacon 10 doses van 0,2 ml met elk 3 microgram tozinameran.
- De andere stoffen in dit middel zijn:
  - ((4-hydroxybutyl)azaandiyl)bis(hexaan-6,1-diyl)bis(2-hexyldecanoaat) (ALC-0315)
  - 2-[(polyethyleenglycol)-2000]-N,N-ditetradecylacetamide (ALC-0159)
  - 1,2-distearoyl-sn-glycero-3-fosfocholine (DSPC)
  - cholesterol
  - trometamol
  - trometamolhydrochloride
  - sucrose
  - water voor injectie

Hoe ziet Comirnaty eruit en hoeveel zit er in een verpakking?
Het vaccin is een witte tot gebroken witte dispersie (pH: 6,9 - 7,9) geleverd in een heldere injectieflacon voor meervoudige dosering (type I-glas) van 2 ml, met een rubberen stop en een kastanjebruine plastic flip-offdop met aluminium verzegeling. Elke injectieflacon bevat 10 doses.

Verpakkingsgrootte: 10 injectieflacons

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen
BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Duitsland
Telefoon: +49 6131 9084-0
Fax: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

Fabrikanten
BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 - 19
55116 Mainz
Duitsland

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
België

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

- **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 A.E., 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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Scan de code met een mobiel toestel om de bijsluiter in verschillende talen te krijgen.

URL: www.comirnatyglobal.com

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: https://www.ema.europa.eu.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:
Als het kind een primaire vaccinatiekuur tegen COVID-19 niet heeft voltooid of geen voorgeschiedenis heeft van een eerdere infectie met SARS-CoV-2, moet Comirnaty na verdunning intramusculair worden toegediend als een primaire kuur van maximaal 3 doses (het totale aantal doses dat vereist is als primaire kuur) (van elk 0,2 ml). De tweede dosis moet 3 weken na de eerste dosis worden toegediend, gevolgd door een derde dosis ten minste 8 weken na de tweede dosis om de primaire kuur te voltooien.

Als het kind een primaire vaccinatiekuur tegen COVID-19 heeft voltooid of een voorgeschiedenis heeft van een eerdere infectie met SARS-CoV-2, moet Comirnaty na verdunning intramusculair worden toegediend als een enkele dosis van 0,2 ml. Als de persoon eerder is gevaccineerd met een COVID-19-vaccin, moet de persoon een dosis Comirnaty ten minste 3 maanden na de meest recente dosis krijgen.

Bij personen die ernstig immuungecompromitteerd zijn, kunnen aanvullende doses worden gegeven.

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

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

- **Controleer** of de injectieflacon een **kastanjebruine plastic dop** heeft en of de **productnaam Comirnaty 3 microgram/dosis concentraat voor dispersie voor injectie** is (zuigelingen en kinderen van 6 maanden tot en met 4 jaar).
- Als de injectieflacon een andere productnaam vermeldt op het etiket, raadpleeg dan de Samenvatting van de productkenmerken voor die formulering.
- Als de injectieflacon bevroren wordt bewaard, moet de inhoud vóór gebruik worden ontdooid. Breng bevroren injectieflacons over naar een omgeving van 2 °C tot 8 °C om te ontdooien; het kan 2 uur duren om een verpakking met 10 injectieflacons te ontdooien. Zorg ervoor dat de injectieflacons vóór gebruik volledig zijn ontdooid.
- Wanneer de injectieflacons naar bewaring bij 2 °C tot 8 °C worden verplaatst, moet de houdbaarheidsdatum op de doos worden bijgewerkt.
- Ongeopende injectieflacons kunnen **maximaal 10 weken bij 2 °C tot 8 °C worden bewaard**; de gedrukte uiterste houdbaarheidsdatum (EXP) mag niet worden overschreden.
- Als alternatief kunnen afzonderlijke, bevroren injectieflacons gedurende 30 minuten bij temperaturen tot 30 °C worden ontdooid.
- Vóór gebruik kan de ongeopende injectieflacon maximaal 12 uur bij een temperatuur tot 30 °C worden bewaard. Ontdooide injectieflacons kunnen bij kamerlichtcondities worden gehanteerd.

Verdunnen

- Laat de ontdooide injectieflacon op kamertemperatuur komen en keer de injectieflacon voorafgaand aan verdunning voorzichtig 10 maal om. Niet schudden.
- Vóór verdunning kan de ontdooide dispersie witte tot gebroken witte, ondoorzichtige, amorfe deeltjes bevatten.
- Verdun het ontdooide vaccin in zijn oorspronkelijke injectieflacon met **2,2 ml natriumchlorideoplossing (9 mg/ml; 0,9%) voor injectie** met behulp van een naald van 21 gauge of dunner en aseptische technieken.
- Maak, alvorens de naald te verwijderen uit de stop van de injectieflacon, de druk in de injectieflacon gelijk door 2,2 ml lucht op te trekken in de lege spuit voor verdunningsmiddel.
- Keer de verdunde dispersie voorzichtig 10 maal om. Niet schudden.
- Het verdunde vaccin moet een witte tot gebroken witte dispersie zijn waarin geen deeltjes zichtbaar zijn. Gebruik het verdunde vaccin niet als er vreemde deeltjes aanwezig zijn of als er sprake is van verkleuring.
- Noteer na verdunning op de injectieflacons de **betreffende datum en het betreffende tijdstip voor weggooien**.
- Bewaar ze **na verdunning** bij 2 °C tot 30 °C en gebruik ze binnen **12 uur**.
- Vries de verdunde dispersie niet in en schud er niet mee. Laat de verdunde dispersie, indien gekoeld, vóór gebruik op kamertemperatuur komen.

Bereiden van doses van 0,2 ml

- Na verdunning bevat de injectieflacon 2,6 ml, waaruit 10 doses van 0,2 ml kunnen worden opgetrokken.
- Reinig op aseptische wijze de stop van de injectieflacon met een antiseptisch doekje voor eenmalig gebruik.
- Trek 0,2 ml Comirnaty op voor zuigelingen en kinderen van 6 maanden tot en met 4 jaar. Gebruik **spuiten en/of naalden met een kleine dode ruimte** om 10 doses uit een enkele injectieflacon te kunnen optrekken. De dode ruimte van de combinatie van spuit en naald mag maximaal 35 microliter zijn. Als standaardspuiten en -naalden worden gebruikt, is er mogelijk niet voldoende volume om tien doses uit een enkele injectieflacon op te trekken.
- Elke dosis moet 0,2 ml vaccin bevatten.
- Gooi de injectieflacon en het overblijvende volume weg als de hoeveelheid vaccin die in de injectieflacon overblijft, geen volledige dosis van 0,2 ml kan opleveren.
- Gooi ongebruikt vaccin binnen 12 uur na verdunning weg.

Verwijderen

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

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 microgram)/dosis dispersie voor injectie
Volwassenen en jongeren vanaf 12 jaar
COVID-19-mRNA-vaccin
tozinameran/famtozinameran

▼Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit vaccin toegediend krijgt want er staat belangrijke informatie in voor u.
- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit middel toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe wordt dit middel bewaard?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 is een vaccin dat wordt gebruikt om COVID-19, veroorzaakt door SARS-CoV-2, te voorkomen. Het wordt gegeven aan volwassenen en jongeren van 12 jaar en ouder.

Het vaccin zet het immuunsysteem (de natuurlijke afweer van het lichaam) aan tot het produceren van antistoffen en bloedcellen die tegen het virus werken, waardoor bescherming wordt geboden tegen COVID-19.

Aangezien Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 niet het virus zelf bevat om voor de immuniteit te zorgen, kan het bij u geen COVID-19 veroorzaken.

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

2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen?
- U bent allergisch voor de werkzame stof of voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?
Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit vaccin toegediend krijgt als u:
- ooit een ernstige allergische reactie of moeite met ademen heeft gehad na injectie van een ander vaccin of nadat u in het verleden dit vaccin heeft gekregen
- zenuwachtig bent voor het vaccinatieproces of ooit bent flauwgevallen na een naaldprik

- een ernstige ziekte of een infectie heeft met hoge koorts. U kunt echter wel uw vaccinatie krijgen als u lichte koorts of een infectie van de bovenste luchtwegen, zoals een verkoudheid, heeft
- een bloedingsprobleem heeft, snel blauwe plekken krijgt of een geneesmiddel gebruikt dat bloedstolsels voorkomt
- een verzwakte afweer van uw lichaam heeft door een ziekte zoals een hiv-infectie, of door een geneesmiddel zoals corticosteroïde dat invloed heeft op de afweer van uw lichaam

Er is een verhoogd risico op myocarditis (ontsteking van de hartspier) en pericarditis (ontsteking van het hartzakje) na vaccinatie met Comirnaty (zie rubriek 4). Deze aandoeningen kunnen binnen enkele dagen na vaccinatie optreden en deden zich voornamelijk voor binnen 14 dagen. Ze werden vaker waargenomen na de tweede vaccinatie, en vaker bij jongens en jonge mannen. Het risico op myocarditis en pericarditis lijkt lager te zijn bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar dan bij kinderen van 12 tot en met 17 jaar. De meeste gevallen van myocarditis en pericarditis herstellen. In sommige gevallen was ondersteuning op de intensive care nodig en er zijn dodelijke gevallen voorgekomen. Na vaccinatie moet u alert zijn op tekenen van myocarditis en pericarditis, zoals kortademigheid, hartkloppingen en pijn op de borst, en onmiddellijk medische hulp inroepen indien deze optreden.

Zoals met elk vaccin is het mogelijk dat Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 geen volledige bescherming biedt bij alle personen die het vaccin toegediend krijgen. Ook is het niet bekend hoelang u beschermd zult zijn.

Bij personen bij wie het afweersysteem van het lichaam minder goed werkt, is het mogelijk dat de werkzaamheid van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 minder is. Als het afweersysteem van uw lichaam minder goed werkt, is het mogelijk dat u aanvullende doses van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 krijgt. In die gevallen moet u fysieke voorzorgsmaatregelen blijven toepassen om COVID-19 te helpen vermijden. Bovendien moeten uw nauwe contacten zoals gebruikelijk gevaccineerd zijn. U moet de gepaste persoonlijke aanbevelingen met uw arts bespreken.

Kinderen
Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 microgram)/dosis dispersie voor injectie wordt niet aanbevolen voor kinderen jonger dan 12 jaar.

Er zijn pediatrische formuleringen beschikbaar voor baby’s van 6 maanden en ouder en kinderen jonger dan 12 jaar. Zie voor meer informatie de bijsluiter voor andere formuleringen.

Het vaccin wordt niet aanbevolen voor baby’s jonger dan 6 maanden.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?
Gebruikt u naast Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan, bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken of heeft u kort geleden een ander vaccin toegediend gekregen? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 kan op hetzelfde moment worden gegeven als een griepvaccin.

Zwangerschap en borstvoeding
Bent u zwanger of denkt u zwanger te zijn? Neem dan contact op met uw arts, verpleegkundige of apotheker voordat u dit vaccin toegediend krijgt.

Er zijn nog geen gegevens beschikbaar over het gebruik van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tijdens de zwangerschap. Uit een grote hoeveelheid informatie over zwangere vrouwen die tijdens het tweede en derde trimester gevaccineerd zijn met het oorspronkelijk goedgekeurde Comirnaty-vaccin, blijken echter geen negatieve effecten op de zwangerschap of de pasgeboren baby. Hoewel informatie over effecten op de zwangerschap of de pasgeboren baby na vaccinatie in het eerste trimester beperkt is, is er geen verhoogd risico op een miskraam waargenomen. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 kan tijdens de zwangerschap worden gebruikt.

Er zijn nog geen gegevens beschikbaar over het gebruik van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tijdens borstvoeding. Er worden echter geen effecten verwacht op de pasgeborene/baby die borstvoeding krijgt. Uit gegevens over vrouwen die borstvoeding gaven na vaccinatie met het oorspronkelijk goedgekeurde Comirnaty-vaccin, blijkt er geen risico te zijn op negatieve effecten bij pasgeborenen/baby's die borstvoeding krijgen. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 kan worden toegediend tijdens de borstvoeding.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines
Sommige bijwerkingen van de vaccinatie die in rubriek 4 (Mogelijke bijwerkingen) worden genoemd, kunnen tijdelijk invloed hebben op uw rijvaardigheid of op het vermogen om machines te bedienen. Wacht tot deze bijwerkingen zijn verdwenen voordat u een voertuig bestuurt of machines bedient.

3. Hoe wordt dit middel toegediend?

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 wordt toegediend als een injectie van 0,3 ml in een spier van uw bovenarm.

U krijgt 1 injectie toegediend, ongeacht of u eerder een COVID-19-vaccin heeft gekregen.

Bent u eerder gevaccineerd met een COVID-19-vaccin? Dan mag u een dosis van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 pas ten minste 3 maanden na de meest recente dosis krijgen.

Als het afweersysteem van uw lichaam minder goed werkt, is het mogelijk dat u aanvullende doses van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 krijgt.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk vaccin kan ook Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen: komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers
- pijn en zwelling op de plaats van injectie
- vermoeidheid, hoofdpijn
- spierpijn, gewrichtspijn
- koude rillingen, koorts
- diarree

Sommige van deze bijwerkingen kwamen enigszins vaker voor bij jongeren van 12 tot 15 jaar dan bij volwassenen.

Vaak voorkomende bijwerkingen: komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers
- roodheid op de plaats van injectie
- misselijkheid, overgeven
- vergrote lymfeklieren (vaker waargenomen na een boosterdosis)

Soms voorkomende bijwerkingen: komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers
- zich onwel voelen, gevoel van zwakte, gebrek aan energie, slaperigheid
- pijn in de arm
- slapeloosheid
- jeuk op de plaats van injectie
- allergische reacties zoals huiduitslag of jeuk

- minder trek in eten
- duizeligheid
- heel erg veel zweten, nachtzweten

Zelden voorkomende bijwerkingen: komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers
- tijdelijk afhangend gezicht aan één zijde
- allergische reacties zoals uitslag op de huid met roze bulten en erge jeuk (netelroos) of zwelling van het gezicht

Zeer zelden voorkomende bijwerkingen: komen voor bij maximaal 1 op de 10.000 gebruikers
- ontsteking van de hartspier (myocarditis) of ontsteking van het hartzakje (pericarditis) die kan leiden tot kortademigheid, hartkloppingen of pijn op de borst

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
- ernstige allergische reactie
- uitgebreide zwelling van de arm waar het vaccin is toegediend
- zwelling van het gezicht (zwelling van het gezicht kan optreden bij patiënten die eerder huidvullers (‘fillers’) toegediend hebben gekregen)
- een huidreactie die rode vlekken of plekken op de huid veroorzaakt die eruit kunnen zien als een schietschijf met een donkerrood centrum omgeven door blekere rode ringen (erythema multiforme)
- een ongewoon gevoel in de huid, zoals een tintelend of kriebelend gevoel (paresthesie)
- minder gevoel in of gevoeligheid van met name de huid bij aanraken (hypo-esthesie)
- hevige menstruele bloedingen (de meeste gevallen bleken niet ernstig en tijdelijk van aard te zijn)

Het melden van bijwerkingen
Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe wordt dit middel bewaard?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

De volgende informatie over bewaren, uiterste houdbaarheidsdatum en gebruik en hanteren is bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en het etiket na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

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

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Het vaccin wordt bevroren bij -90 °C tot -60 °C ontvangen. Bevroren vaccin kan na ontvangst bij -90 °C tot -60 °C of bij 2 °C tot 8 °C worden bewaard.

Injectieflacons voor eenmalige dosering: Wanneer het vaccin bevroren bij -90 °C tot -60 °C wordt bewaard, kunnen verpakkingen met 10 injectieflacons voor eenmalige dosering gedurende 2 uur worden ontdooid bij 2 °C tot 8 °C of kunnen afzonderlijke injectieflacons gedurende 30 minuten worden ontdooid bij kamertemperatuur (maximaal 30 °C).

Injectieflacons voor meervoudige dosering: Wanneer het vaccin bevroren bij -90 °C tot -60 °C wordt bewaard, kunnen verpakkingen met 10 injectieflacons gedurende 6 uur worden ontdooid bij 2 °C tot 8 °C of kunnen afzonderlijke injectieflacons gedurende 30 minuten worden ontdooid bij kamertemperatuur (maximaal 30 °C).

Ontdooide (eerder bevroren) injectieflacons: Na verwijdering uit de vriezer kan de ongeopende injectieflacon gekoeld bij 2 °C tot 8 °C worden bewaard en getransporteerd gedurende maximaal 10 weken; de gedrukte uiterste houdbaarheidsdatum (EXP) mag niet worden overschreden. Op de omdoos moet de nieuwe uiterste houdbaarheidsdatum bij 2 °C tot 8 °C worden genoteerd. Na ontdooien mag het vaccin niet opnieuw worden ingevroren.

Vóór gebruik kunnen de ongeopende injectieflacons maximaal 12 uur bij een temperatuur tussen 8 °C en 30 °C worden bewaard.
Ontdooide injectieflacons kunnen bij kamerlichtcondities worden gehanteerd.

Geopende injectieflacons: Nadat de injectieflacon voor het eerst is aangeprikt, moet het vaccin worden bewaard bij 2 °C tot 30 °C en binnen 12 uur worden gebruikt, inclusief een transporttijd van maximaal 6 uur. Ongebruikt vaccin moet worden weggegooid.

Gebruik dit vaccin niet als u verkleuring of vreemde deeltjes ziet.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?
- De werkzame stoffen in het mRNA-vaccin tegen COVID-19 (nucleoside-gemodificeerd) worden tozinameran en famtozinameran genoemd.
  - Een injectieflacon voor eenmalige dosering bevat 1 dosis van 0,3 ml met 15 microgram tozinameran (Original) en 15 microgram famtozinameran (Omicron BA.4-5) per dosis.
  - Een injectieflacon voor meervoudige dosering bevat 6 doses van 0,3 ml met 15 microgram tozinameran (Original) en 15 microgram famtozinameran (Omicron BA.4-5) per dosis.
- De andere stoffen in dit middel zijn:
  - ((4-hydroxybutyl)azaandiyl)bis(hexaan-6,1-diyl)bis(2-hexyldecanoaat) (ALC-0315)
  - 2-[(polyethyleenglycol)-2000]-N,N-ditetradecylacetamide (ALC-0159)
  - 1,2-distearoyl-sn-glycero-3-fosfocholine (DSPC)
  - cholesterol
  - trometamol
  - trometamolhydrochloride
  - sucrose
  - water voor injectie

Hoe ziet Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 eruit en hoeveel zit er in een verpakking?
Het vaccin is een witte tot gebroken witte dispersie (pH: 6,9 - 7,9) geleverd in:
- Ofwel een heldere injectieflacon voor eenmalige dosering (type I-glas) van 2 ml, met een rubberen stop en een grijze plastic flip-offdop met aluminium verzegeling. Een injectieflacon bevat 1 dosis.
- Of een heldere injectieflacon voor meervoudige dosering (type I-glas) van 2 ml, met een rubberen stop en een grijze plastic flip-offdop met aluminium verzegeling. Elke injectieflacon bevat 6 doses.

Verpakkingsgrootte van injectieflacons voor eenmalige dosering: 10 injectieflacons
Verpakkingsgrootten van injectieflacons voor meervoudige dosering: 10 injectieflacons of 195 injectieflacons
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen
BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Duitsland
Telefoon: +49 6131 9084-0
Fax: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

Fabrikanten
BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 - 19
55116 Mainz
Duitsland

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
België

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

- **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 A.E., 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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Scan de code met een mobiel toestel om de bijsluiter in verschillende talen te krijgen.

URL: www.comirnatyglobal.com

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: https://www.ema.europa.eu.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:
Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 moet intramusculair worden toegediend als een enkele dosis van 0,3 ml, ongeacht de voorafgaande COVID-19-vaccinatiestatus.

Voor personen die eerder zijn gevaccineerd met een COVID-19-vaccin moet Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 ten minste 3 maanden na de meest recente dosis van een COVID-19-vaccin worden toegediend.

Aan personen die ernstig immuungecompromitteerd zijn, kunnen aanvullende doses worden gegeven.

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

Instructies voor hanteren vóór gebruik
Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 moet door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg worden bereid met een aseptische techniek om de steriliteit van de bereide dispersie te verzekeren.

- **Controleer** of de injectieflacon **een grijze plastic dop** heeft en of de **productnaam Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 microgram)/dosis dispersie voor injectie** is (12 jaar en ouder).
- Als de injectieflacon een andere productnaam vermeldt op het etiket, raadpleeg dan de Samenvatting van de productkenmerken voor die formulering.
- Als de injectieflacon bevroren wordt bewaard, moet de inhoud vóór gebruik worden ontdooid. Breng bevroren injectieflacons over naar een omgeving van 2 °C tot 8 °C om te ontdooien. Zorg ervoor dat de injectieflacons vóór gebruik volledig zijn ontdooid.
  - Injectieflacons voor eenmalige dosering: het kan 2 uur duren om een verpakking met 10 injectieflacons voor eenmalige dosering te ontdooien.
  - Injectieflacons voor meervoudige dosering: het kan 6 uur duren om een verpakking met 10 injectieflacons voor meervoudige dosering te ontdooien.
- Wanneer de injectieflacons naar bewaring bij 2 °C tot 8 °C worden verplaatst, moet de houdbaarheidsdatum op de doos worden bijgewerkt.
- Ongeopende injectieflacons kunnen **maximaal 10 weken bij 2 °C tot 8 °C worden bewaard**; de gedrukte uiterste houdbaarheidsdatum (EXP) mag niet worden overschreden.
- Als alternatief kunnen afzonderlijke bevroren injectieflacons gedurende 30 minuten bij temperaturen tot 30 °C worden ontdooid.

- Vóór gebruik kan de ongeopende injectieflacon maximaal 12 uur bij een temperatuur tot 30 °C worden bewaard. Ontdooide injectieflacons kunnen bij kamerlichtcondities worden gehanteerd.

Bereiden van doses van 0,3 ml

- Meng voorzichtig door de injectieflacons vóór gebruik 10 maal om te keren. Niet schudden.
- Vóór het mengen kan de ontdooide dispersie witte of gebroken witte, ondoorzichtige, amorfe deeltjes bevatten.
- Na het mengen moet het vaccin een witte tot gebroken witte dispersie zijn waarin geen deeltjes zichtbaar zijn. Gebruik het vaccin niet als er vreemde deeltjes aanwezig zijn of als er sprake is van verkleuring.
- Controleer of de injectieflacon een injectieflacon voor eenmalige dosering of een injectieflacon voor meervoudige dosering is en volg de onderstaande, van toepassing zijnde instructies voor hanteren:
  - Injectieflacons voor eenmalige dosering
    - Trek één vaccindosis van 0,3 ml op.
    - Gooi de injectieflacon en het overblijvende volume weg.
  - Injectieflacons voor meervoudige dosering
    - Injectieflacons voor meervoudige dosering bevatten 6 doses van elk 0,3 ml.
    - Reinig op aseptische wijze de stop van de injectieflacon met een antiseptisch doekje voor eenmalig gebruik.
    - Trek 0,3 ml Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 op.

  Gebruik **spuiten en/of naalden met een kleine dode ruimte** om 6 doses uit een enkele injectieflacon te kunnen optrekken. De dode ruimte van de combinatie van spuit en naald mag maximaal 35 microliter zijn. Als standaardspuiten en -naalden worden gebruikt, is er mogelijk niet voldoende volume om een zesde dosis uit een enkele injectieflacon op te trekken.
- Elke dosis moet 0,3 ml vaccin bevatten.
- Gooi de injectieflacon en het overblijvende volume weg als de hoeveelheid vaccin die in de injectieflacon overblijft, geen volledige dosis van 0,3 ml kan opleveren.
- Noteer de betreffende datum/het betreffende tijdstip op de injectieflacon. Gooi ongebruikt vaccin 12 uur nadat de injectieflacon voor het eerst is aangeprikt, weg.

Verwijderen

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

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 microgram)/dosis concentraat voor dispersie voor injectie
Kinderen van 5 tot en met 11 jaar
COVID-19-mRNA-vaccin
tozinameran/famtozinameran

▼Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die uw kind eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat uw kind dit vaccin toegediend krijgt want er staat belangrijke informatie in voor uw kind.
- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met de arts, apotheker of verpleegkundige van uw kind.
- Krijgt uw kind last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt uw kind een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met de arts, apotheker of verpleegkundige van uw kind.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag uw kind dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit middel toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe wordt dit middel bewaard?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 is een vaccin dat wordt gebruikt om COVID-19, veroorzaakt door het coronavirus (SARS-CoV-2), te voorkomen. Het wordt gegeven aan kinderen van 5 tot en met 11 jaar.

Het vaccin zet het immuunsysteem (de natuurlijke afweer van het lichaam) aan tot het produceren van antistoffen en bloedcellen die tegen het virus werken, waardoor bescherming wordt geboden tegen COVID-19.

Aangezien Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 niet het virus zelf bevat om voor de immuniteit te zorgen, kan het bij uw kind geen COVID-19 veroorzaken.

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

2. Wanneer mag uw kind dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag uw kind dit middel niet toegediend krijgen?
- Uw kind is allergisch voor de werkzame stof of voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?
Neem contact op met de arts, apotheker of verpleegkundige van uw kind voordat uw kind dit vaccin toegediend krijgt als uw kind:

- ooit een ernstige allergische reactie of moeite met ademen heeft gehad na injectie van een ander vaccin of nadat uw kind in het verleden dit vaccin heeft gekregen
- zenuwachtig is voor het vaccinatieproces of ooit is flauwgevallen na een naaldprik
- een ernstige ziekte of een infectie heeft met hoge koorts. Uw kind kan echter wel de vaccinatie krijgen als hij/zij lichte koorts of een infectie van de bovenste luchtwegen, zoals een verkoudheid, heeft
- een bloedingsprobleem heeft, snel blauwe plekken krijgt of een geneesmiddel gebruikt dat bloedstolsels voorkomt
- een verzwakte afweer van het lichaam heeft door een ziekte zoals een hiv-infectie, of door een geneesmiddel zoals corticosteroïde dat invloed heeft op de afweer van het lichaam

Er is een verhoogd risico op myocarditis (ontsteking van de hartspier) en pericarditis (ontsteking van het hartzakje) na vaccinatie met Comirnaty (zie rubriek 4). Deze aandoeningen kunnen binnen enkele dagen na vaccinatie optreden en deden zich voornamelijk voor binnen 14 dagen. Ze werden vaker waargenomen na de tweede vaccinatie, en vaker bij jongens en jonge mannen. Het risico op myocarditis en pericarditis lijkt lager te zijn bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar dan bij kinderen van 12 tot en met 17 jaar. De meeste gevallen van myocarditis en pericarditis herstellen. In sommige gevallen was ondersteuning op de intensive care nodig en er zijn dodelijke gevallen voorgekomen. Na vaccinatie moet u alert zijn op tekenen van myocarditis en pericarditis, zoals kortademigheid, hartkloppingen en pijn op de borst, en onmiddellijk medische hulp inroepen indien deze optreden.

Zoals met elk vaccin is het mogelijk dat Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 geen volledige bescherming biedt bij alle personen die het vaccin toegediend krijgen. Ook is het niet bekend hoelang uw kind beschermd zal zijn.

Bij personen bij wie het afweersysteem van het lichaam minder goed werkt, is het mogelijk dat de werkzaamheid van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 minder is. Als het afweersysteem van het lichaam van uw kind minder goed werkt, is het mogelijk dat hij/zij aanvullende doses van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 krijgt. In die gevallen moet uw kind fysieke voorzorgsmaatregelen blijven toepassen om COVID-19 te helpen vermijden. Bovendien moeten nauwe contacten van uw kind zoals gebruikelijk gevaccineerd zijn. U moet de gepaste persoonlijke aanbevelingen met de arts van uw kind bespreken.

Kinderen
Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 microgram)/dosis concentraat voor dispersie voor injectie wordt niet aanbevolen voor kinderen jonger dan 5 jaar.

Er zijn pediatrische formuleringen beschikbaar voor baby’s en kinderen van 6 maanden tot en met 4 jaar. Zie voor meer informatie de bijsluiter voor andere formuleringen.

Het vaccin wordt niet aanbevolen voor baby’s jonger dan 6 maanden.

Gebruikt uw kind nog andere geneesmiddelen?
Gebruikt uw kind naast Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 nog andere geneesmiddelen, heeft uw kind dat kort geleden gedaan, bestaat de mogelijkheid dat uw kind binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken of heeft uw kind kort geleden een ander vaccin toegediend gekregen? Vertel dat dan de arts of apotheker van uw kind.

Zwangerschap en borstvoeding
Is uw kind zwanger? Neem dan contact op met de arts, verpleegkundige of apotheker van uw kind voordat uw kind dit vaccin toegediend krijgt.

Er zijn nog geen gegevens beschikbaar over het gebruik van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tijdens de zwangerschap. Uit een grote hoeveelheid informatie over zwangere vrouwen die tijdens het

tweede en derde trimester gevaccineerd zijn met het oorspronkelijk goedgekeurde Comirnaty-vaccin, blijken echter geen negatieve effecten op de zwangerschap of de pasgeboren baby. Hoewel informatie over effecten op de zwangerschap of de pasgeboren baby na vaccinatie in het eerste trimester beperkt is, is er geen verhoogd risico op een miskraam waargenomen. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 kan tijdens de zwangerschap worden gebruikt.

Er zijn nog geen gegevens beschikbaar over het gebruik van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tijdens borstvoeding. Er worden echter geen effecten verwacht op de pasgeborene/baby die borstvoeding krijgt. Uit gegevens over vrouwen die borstvoeding gaven na vaccinatie met het oorspronkelijk goedgekeurde Comirnaty-vaccin, blijkt er geen risico te zijn op negatieve effecten bij pasgeborenen/baby's die borstvoeding krijgen. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 kan worden toegediend tijdens de borstvoeding.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines
Sommige bijwerkingen van de vaccinatie die in rubriek 4 (Mogelijke bijwerkingen) worden genoemd, kunnen tijdelijk invloed hebben op het vermogen van uw kind om machines te bedienen of het uitvoeren van activiteiten zoals fietsen. Wacht tot deze bijwerkingen zijn verdwenen alvorens activiteiten te hervatten waarbij de volledige aandacht van uw kind nodig is.

3. Hoe wordt dit middel toegediend?

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 wordt na verdunning toegediend als een injectie van 0,2 ml in een spier van de bovenarm van uw kind.

Uw kind krijgt 1 injectie toegediend, ongeacht of hij/zij eerder een COVID-19-vaccin heeft gekregen.

Is uw kind eerder gevaccineerd met een COVID-19-vaccin? Dan mag hij/zij een dosis van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 pas ten minste 3 maanden na de meest recente dosis krijgen.

Als het afweersysteem van het lichaam van uw kind minder goed werkt, is het mogelijk dat hij/zij aanvullende doses van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 krijgt.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5? Neem dan contact op met de arts, apotheker of verpleegkundige van uw kind.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk vaccin kan ook Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen: komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers
- pijn en zwelling op de plaats van injectie
- vermoeidheid, hoofdpijn
- spierpijn, gewrichtspijn
- koude rillingen, koorts
- diarree

Vaak voorkomende bijwerkingen: komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers
- misselijkheid, overgeven
- roodheid op de plaats van injectie ('zeer vaak' voor 5 tot en met 11 jaar)
- vergrote lymfeklieren (vaker waargenomen na een boosterdosis)

Soms voorkomende bijwerkingen: komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers
- zich onwel voelen, gevoel van zwakte, gebrek aan energie, slaperigheid

- pijn in de arm
- slapeloosheid
- jeuk op de plaats van injectie
- allergische reacties zoals huiduitslag of jeuk
- minder trek in eten
- duizeligheid
- heel erg veel zweten, nachtzweten

Zelden voorkomende bijwerkingen: komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers
- tijdelijk afhangend gezicht aan één zijde
- allergische reacties zoals uitslag op de huid met roze bulten en erge jeuk (netelroos) of zwelling van het gezicht

Zeer zelden voorkomende bijwerkingen: komen voor bij maximaal 1 op de 10.000 gebruikers
- ontsteking van de hartspier (myocarditis) of ontsteking van het hartzakje (pericarditis) die kan leiden tot kortademigheid, hartkloppingen of pijn op de borst

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
- ernstige allergische reactie
- uitgebreide zwelling van de arm waar het vaccin is toegediend
- zwelling van het gezicht (zwelling van het gezicht kan optreden bij patiënten die eerder huidvullers (‘fillers’) toegediend hebben gekregen)
- een huidreactie die rode vlekken of plekken op de huid veroorzaakt die eruit kunnen zien als een schietschijf met een donkerrood centrum omgeven door blekere rode ringen (erythema multiforme)
- een ongewoon gevoel in de huid, zoals een tintelend of kriebelend gevoel (paresthesie)
- minder gevoel in of gevoeligheid van met name de huid bij aanraken (hypo-esthesie)
- hevige menstruele bloedingen (de meeste gevallen bleken niet ernstig en tijdelijk van aard te zijn)

Het melden van bijwerkingen
Krijgt uw kind last van bijwerkingen, neem dan contact op met de arts, apotheker of verpleegkundige van uw kind. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe wordt dit middel bewaard?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

De volgende informatie over bewaren, uiterste houdbaarheidsdatum en gebruik en hanteren is bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en het etiket na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

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

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Het vaccin wordt bevroren bij -90 °C tot -60 °C ontvangen. Bevroren vaccin kan na ontvangst bij -90 °C tot -60 °C of bij 2 °C tot 8 °C worden bewaard.

Wanneer het vaccin bevroren bij -90 °C tot -60 °C wordt bewaard, kunnen verpakkingen met 10 injectieflacons gedurende 4 uur worden ontdooid bij 2 °C tot 8 °C of kunnen afzonderlijke injectieflacons gedurende 30 minuten worden ontdooid bij kamertemperatuur (maximaal 30 °C).

Ontdooide (eerder bevroren) injectieflacons: Na verwijdering uit de vriezer kan de ongeopende injectieflacon gekoeld bij 2 °C tot 8 °C worden bewaard en getransporteerd gedurende maximaal 10 weken; de gedrukte uiterste houdbaarheidsdatum (EXP) mag niet worden overschreden. Op de omdoos moet de nieuwe uiterste houdbaarheidsdatum bij 2 °C tot 8 °C worden genoteerd. Na ontdooien mag het vaccin niet opnieuw worden ingevroren.

Vóór gebruik kunnen de ongeopende injectieflacons maximaal 12 uur bij een temperatuur tussen 8 °C en 30 °C worden bewaard.

Ontdooide injectieflacons kunnen bij kamerlichtcondities worden gehanteerd.

Na verdunning moet het vaccin worden bewaard bij 2 °C tot 30 °C en binnen 12 uur worden gebruikt, inclusief een transporttijd van maximaal 6 uur. Ongebruikt vaccin moet worden weggegooid.

Gebruik dit vaccin niet als u verkleuring of vreemde deeltjes in de verdunning ziet.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stoffen in het mRNA-vaccin tegen COVID-19 (nucleoside-gemodificeerd) worden tozinameran en famtozinameran genoemd. Na verdunning bevat de injectieflacon 10 doses van 0,2 ml met 5 microgram tozinameran (Original) en 5 microgram famtozinameran (Omicron BA.4-5) per dosis.
- De andere stoffen in dit middel zijn:
  - ((4-hydroxybutyl)azaandiyl)bis(hexaan-6,1-diyl)bis(2-hexyldecanoaat) (ALC-0315)
  - 2-[(polyethyleenglycol)-2000]-N,N-ditetradecylacetamide (ALC-0159)
  - 1,2-distearoyl-sn-glycero-3-fosfocholine (DSPC)
  - cholesterol
  - trometamol
  - trometamolhydrochloride
  - sucrose
  - water voor injectie

Hoe ziet Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 eruit en hoeveel zit er in een verpakking?
Het vaccin is een witte tot gebroken witte dispersie (pH: 6,9 - 7,9) geleverd in een heldere injectieflacon voor meervoudige dosering (type I-glas) van 2 ml, met een rubberen stop en een oranje plastic flip-offdop met aluminium verzegeling. Elke injectieflacon bevat 10 doses.

Verpakkingsgrootten: 10 injectieflacons of 195 injectieflacons
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen
BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Duitsland

Telefoon: +49 6131 9084-0
Fax: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

Fabrikanten
BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 - 19
55116 Mainz
Duitsland

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
België

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

- **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 A.E., 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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Scan de code met een mobiel toestel om de bijsluiter in verschillende talen te krijgen.

URL: www.comirnatyglobal.com

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: https://www.ema.europa.eu.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:
Na verdunning wordt Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 intramusculair toegediend als een enkele dosis van 0,2 ml, ongeacht de voorafgaande COVID-19-vaccinatiestatus

Voor personen die eerder zijn gevaccineerd met een COVID-19-vaccin moet Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 ten minste 3 maanden na de meest recente dosis van een COVID-19-vaccin worden toegediend.

Bij personen die ernstig immuungecompromitteerd zijn, kunnen aanvullende doses worden gegeven.

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

Instructies voor hanteren vóór gebruik
Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 moet door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg worden bereid met een aseptische techniek om de steriliteit van de bereide dispersie te verzekeren.

- **Controleer** of de injectieflacon een **oranje plastic dop** heeft en of de **productnaam Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 microgram)/dosis concentraat voor dispersie voor injectie** is (kinderen van 5 tot en met 11 jaar).
- Als de injectieflacon een andere productnaam vermeldt op het etiket, raadpleeg dan de Samenvatting van de productkenmerken voor die formulering.
- Als de injectieflacon bevroren wordt bewaard, moet de inhoud vóór gebruik worden ontdooid. Breng bevroren injectieflacons over naar een omgeving van 2 °C tot 8 °C om te ontdooien; het kan 4 uur duren om een verpakking met 10 injectieflacons te ontdooien. Zorg ervoor dat de injectieflacons vóór gebruik volledig zijn ontdooid.
- Wanneer de injectieflacons naar bewaring bij 2 °C tot 8 °C worden verplaatst, moet de houdbaarheidsdatum op de doos worden bijgewerkt.
- Ongeopende injectieflacons kunnen **maximaal 10 weken bij 2 °C tot 8 °C worden bewaard**; de gedrukte uiterste houdbaarheidsdatum (EXP) mag niet worden overschreden.
- Als alternatief kunnen afzonderlijke, bevroren injectieflacons gedurende 30 minuten bij temperaturen tot 30 °C worden ontdooid.
- Vóór gebruik kan de ongeopende injectieflacon maximaal 12 uur bij een temperatuur tot 30 °C worden bewaard. Ontdooide injectieflacons kunnen bij kamerlichtcondities worden gehanteerd.

Verdunnen

- Laat de ontdooide injectieflacon op kamertemperatuur komen en keer de injectieflacon voorafgaand aan verdunning voorzichtig 10 maal om. Niet schudden.
- Vóór verdunning kan de ontdooide dispersie witte tot gebroken witte, ondoorzichtige, amorfe deeltjes bevatten.

- Verdun het ontdooide vaccin in zijn oorspronkelijke injectieflacon met **1,3 ml natriumchlorideoplossing (9 mg/ml; 0,9%) voor injectie** met behulp van een naald van 21 gauge of dunner en aseptische technieken.
- Maak, alvorens de naald te verwijderen uit de stop van de injectieflacon, de druk in de injectieflacon gelijk door 1,3 ml lucht op te trekken in de lege spuit voor verdunningsmiddel.
- Keer de verdunde dispersie voorzichtig 10 maal om. Niet schudden.
- Het verdunde vaccin moet een witte tot gebroken witte dispersie zijn waarin geen deeltjes zichtbaar zijn. Gebruik het verdunde vaccin niet als er vreemde deeltjes aanwezig zijn of als er sprake is van verkleuring.
- Noteer na verdunning op de injectieflacons de **betreffende datum en het betreffende tijdstip voor weggooien**.
- Bewaar ze **na verdunning** bij 2 °C tot 30 °C en gebruik ze binnen **12 uur**.
- Vries de verdunde dispersie niet in en schud er niet mee. Laat de verdunde dispersie, indien gekoeld, vóór gebruik op kamertemperatuur komen.

Bereiden van doses van 0,2 ml
- Na verdunning bevat de injectieflacon 2,6 ml, waaruit 10 doses van 0,2 ml kunnen worden opgetrokken.
- Reinig op aseptische wijze de stop van de injectieflacon met een antiseptisch doekje voor eenmalig gebruik.
- Trek 0,2 ml Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 op voor kinderen van 5 tot en met 11 jaar. Gebruik **spuiten en/of naalden met een kleine dode ruimte** om 10 doses uit een enkele injectieflacon te kunnen optrekken. De dode ruimte van de combinatie van spuit en naald mag maximaal 35 microliter zijn. Als standaardspuiten en -naalden worden gebruikt, is er mogelijk niet voldoende volume om tien doses uit een enkele injectieflacon op te trekken.
- Elke dosis moet 0,2 ml vaccin bevatten.
- Gooi de injectieflacon en het overblijvende volume weg als de hoeveelheid vaccin die in de injectieflacon overblijft, geen volledige dosis van 0,2 ml kan opleveren.

Gooi ongebruikt vaccin binnen 12 uur na verdunning weg.

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

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 microgram)/dosis dispersie voor injectie
Kinderen van 5 tot en met 11 jaar
COVID-19-mRNA-vaccin
tozinameran/famtozinameran

▼Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die uw kind eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat uw kind dit vaccin toegediend krijgt want er staat belangrijke informatie in voor uw kind.
- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met de arts, apotheker of verpleegkundige van uw kind.
- Krijgt uw kind last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt uw kind een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met de arts, apotheker of verpleegkundige van uw kind.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag uw kind dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit middel toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe wordt dit middel bewaard?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 is een vaccin dat wordt gebruikt om COVID-19, veroorzaakt door SARS-CoV-2, te voorkomen. Het wordt gegeven aan kinderen van 5 tot en met 11 jaar.

Het vaccin zet het immuunsysteem (de natuurlijke afweer van het lichaam) aan tot het produceren van antistoffen en bloedcellen die tegen het virus werken, waardoor bescherming wordt geboden tegen COVID-19.

Aangezien Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 niet het virus zelf bevat om voor de immuniteit te zorgen, kan het bij uw kind geen COVID-19 veroorzaken.

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

2. Wanneer mag uw kind dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag uw kind dit middel niet toegediend krijgen?
- Uw kind is allergisch voor de werkzame stof of voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?
Neem contact op met de arts, apotheker of verpleegkundige van uw kind voordat uw kind dit vaccin toegediend krijgt als uw kind:
- ooit een ernstige allergische reactie of moeite met ademen heeft gehad na injectie van een ander

vaccin of nadat uw kind in het verleden dit vaccin heeft gekregen
- zenuwachtig is voor het vaccinatieproces of ooit is flauwgevallen na een naaldprik
- een ernstige ziekte of een infectie heeft met hoge koorts. Uw kind kan echter wel de vaccinatie krijgen als hij/zij lichte koorts of een infectie van de bovenste luchtwegen, zoals een verkoudheid, heeft
- een bloedingsprobleem heeft, snel blauwe plekken krijgt of een geneesmiddel gebruikt dat bloedstolsels voorkomt
- een verzwakte afweer van het lichaam heeft door een ziekte zoals een hiv-infectie, of door een geneesmiddel zoals corticosteroïde dat invloed heeft op de afweer van het lichaam

Er is een verhoogd risico op myocarditis (ontsteking van de hartspier) en pericarditis (ontsteking van het hartzakje) na vaccinatie met Comirnaty (zie rubriek 4). Deze aandoeningen kunnen binnen enkele dagen na vaccinatie optreden en deden zich voornamelijk voor binnen 14 dagen. Ze werden vaker waargenomen na de tweede vaccinatie, en vaker bij jongens en jonge mannen. Het risico op myocarditis en pericarditis lijkt lager te zijn bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar dan bij kinderen van 12 tot en met 17 jaar. De meeste gevallen van myocarditis en pericarditis herstellen. In sommige gevallen was ondersteuning op de intensive care nodig en er zijn dodelijke gevallen voorgekomen. Na vaccinatie moet u alert zijn op tekenen van myocarditis en pericarditis, zoals kortademigheid, hartkloppingen en pijn op de borst, en onmiddellijk medische hulp inroepen indien deze optreden.

Zoals met elk vaccin is het mogelijk dat Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 geen volledige bescherming biedt bij alle personen die het vaccin toegediend krijgen. Ook is het niet bekend hoelang uw kind beschermd zal zijn.

Bij personen bij wie het afweersysteem van het lichaam minder goed werkt, is het mogelijk dat de werkzaamheid van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 minder is. Als het afweersysteem van het lichaam van uw kind minder goed werkt, is het mogelijk dat hij/zij aanvullende doses van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 krijgt. In die gevallen moet uw kind fysieke voorzorgsmaatregelen blijven toepassen om COVID-19 te helpen vermijden. Bovendien moeten nauwe contacten van uw kind zoals gebruikelijk gevaccineerd zijn. U moet de gepaste persoonlijke aanbevelingen met de arts van uw kind bespreken.

Kinderen
Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 microgram)/dosis dispersie voor injectie wordt niet aanbevolen voor kinderen jonger dan 5 jaar.

Er zijn pediatrische formuleringen beschikbaar voor baby’s en kinderen van 6 maanden tot en met 4 jaar. Zie voor meer informatie de bijsluiter voor andere formuleringen.

Het vaccin wordt niet aanbevolen voor baby’s jonger dan 6 maanden.

Gebruikt uw kind nog andere geneesmiddelen?
Gebruikt uw kind naast Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 nog andere geneesmiddelen, heeft uw kind dat kort geleden gedaan, bestaat de mogelijkheid dat uw kind binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken of heeft uw kind kort geleden een ander vaccin toegediend gekregen? Vertel dat dan de arts of apotheker van uw kind.

Zwangerschap en borstvoeding
Is uw kind zwanger? Neem dan contact op met de arts, verpleegkundige of apotheker van uw kind voordat uw kind dit vaccin toegediend krijgt.

Er zijn nog geen gegevens beschikbaar over het gebruik van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tijdens de zwangerschap. Uit een grote hoeveelheid informatie over zwangere vrouwen die tijdens het tweede en derde trimester gevaccineerd zijn met het oorspronkelijk goedgekeurde Comirnaty-vaccin, blijken echter geen negatieve effecten op de zwangerschap of de pasgeboren baby. Hoewel informatie over effecten op de zwangerschap of de pasgeboren baby na vaccinatie in het eerste trimester beperkt

is, is er geen verhoogd risico op een miskraam waargenomen. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 kan tijdens de zwangerschap worden gebruikt.

Er zijn nog geen gegevens beschikbaar over het gebruik van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tijdens borstvoeding. Er worden echter geen effecten verwacht op de pasgeborene/baby die borstvoeding krijgt. Uit gegevens over vrouwen die borstvoeding gaven na vaccinatie met het oorspronkelijk goedgekeurde Comirnaty-vaccin, blijkt er geen risico te zijn op negatieve effecten bij pasgeborenen/baby's die borstvoeding krijgen. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 kan worden toegediend tijdens de borstvoeding.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines
Sommige bijwerkingen van de vaccinatie die in rubriek 4 (Mogelijke bijwerkingen) worden genoemd, kunnen tijdelijk invloed hebben op het vermogen van uw kind om machines te bedienen of het uitvoeren van activiteiten zoals fietsen. Wacht tot deze bijwerkingen zijn verdwenen alvorens activiteiten te hervatten waarbij de volledige aandacht van uw kind nodig is.

3. Hoe wordt dit middel toegediend?

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 wordt toegediend als een injectie van 0,3 ml in een spier van de bovenarm van uw kind.

Uw kind krijgt 1 injectie toegediend, ongeacht of hij/zij eerder een COVID-19-vaccin heeft gekregen.

Is uw kind eerder gevaccineerd met een COVID-19-vaccin? Dan mag hij/zij een dosis van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 pas ten minste 3 maanden na de meest recente dosis krijgen.

Als het afweersysteem van het lichaam van uw kind minder goed werkt, is het mogelijk dat uw kind aanvullende doses van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 krijgt.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5? Neem dan contact op met de arts, apotheker of verpleegkundige van uw kind.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk vaccin kan ook Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen: komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers
- pijn en zwelling op de plaats van injectie
- vermoeidheid, hoofdpijn
- spierpijn, gewrichtspijn
- koude rillingen, koorts
- diarree

Vaak voorkomende bijwerkingen: komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers
- misselijkheid, overgeven
- roodheid op de plaats van injectie ('zeer vaak' voor 5 tot en met 11 jaar)
- vergrote lymfeklieren (vaker waargenomen na een boosterdosis)

Soms voorkomende bijwerkingen: komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers
- zich onwel voelen, gevoel van zwakte, gebrek aan energie, slaperigheid
- pijn in de arm
- slapeloosheid
- jeuk op de plaats van injectie

- allergische reacties zoals huiduitslag of jeuk
- minder trek in eten
- duizeligheid
- heel erg veel zweten, nachtzweten

Zelden voorkomende bijwerkingen: komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers
- tijdelijk afhangend gezicht aan één zijde
- allergische reacties zoals uitslag op de huid met roze bulten en erge jeuk (netelroos) of zwelling van het gezicht

Zeer zelden voorkomende bijwerkingen: komen voor bij maximaal 1 op de 10.000 gebruikers
- ontsteking van de hartspier (myocarditis) of ontsteking van het hartzakje (pericarditis) die kan leiden tot kortademigheid, hartkloppingen of pijn op de borst

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
- ernstige allergische reactie
- uitgebreide zwelling van de arm waar het vaccin is toegediend
- zwelling van het gezicht (zwelling van het gezicht kan optreden bij patiënten die eerder huidvullers (‘fillers’) toegediend hebben gekregen)
- een huidreactie die rode vlekken of plekken op de huid veroorzaakt die eruit kunnen zien als een schietschijf met een donkerrood centrum omgeven door blekere rode ringen (erythema multiforme)
- een ongewoon gevoel in de huid, zoals een tintelend of kriebelend gevoel (paresthesie)
- minder gevoel in of gevoeligheid van met name de huid bij aanraken (hypo-esthesie)
- hevige menstruele bloedingen (de meeste gevallen bleken niet ernstig en tijdelijk van aard te zijn)

Het melden van bijwerkingen
Krijgt uw kind last van bijwerkingen, neem dan contact op met de arts, apotheker of verpleegkundige van uw kind. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe wordt dit middel bewaard?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

De volgende informatie over bewaren, uiterste houdbaarheidsdatum en gebruik en hanteren is bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en het etiket na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

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

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Het vaccin wordt bevroren bij -90 °C tot -60 °C ontvangen. Bevroren vaccin kan na ontvangst bij -90 °C tot -60 °C of bij 2 °C tot 8 °C worden bewaard.

Injectieflacons voor eenmalige dosering: Wanneer het vaccin bevroren bij -90 °C tot -60 °C wordt bewaard, kunnen verpakkingen met 10 injectieflacons voor eenmalige dosering gedurende 2 uur

worden ontdooid bij 2 °C tot 8 °C of kunnen afzonderlijke injectieflacons gedurende 30 minuten worden ontdooid bij kamertemperatuur (maximaal 30 °C).

Injectieflacons voor meervoudige dosering: Wanneer het vaccin bevroren bij -90 °C tot -60 °C wordt bewaard, kunnen verpakkingen met 10 injectieflacons gedurende 6 uur worden ontdooid bij 2 °C tot 8 °C of kunnen afzonderlijke injectieflacons gedurende 30 minuten worden ontdooid bij kamertemperatuur (maximaal 30 °C).

Ontdooide (eerder bevroren) injectieflacons: Na verwijdering uit de vriezer kan de ongeopende injectieflacon gekoeld bij 2 °C tot 8 °C worden bewaard en getransporteerd gedurende maximaal 10 weken; de gedrukte uiterste houdbaarheidsdatum (EXP) mag niet worden overschreden. Op de omdoos moet de nieuwe uiterste houdbaarheidsdatum bij 2 °C tot 8 °C worden genoteerd. Na ontdooien mag het vaccin niet opnieuw worden ingevroren.

Vóór gebruik kunnen de ongeopende injectieflacons maximaal 12 uur bij een temperatuur tussen 8 °C en 30 °C worden bewaard.
Ontdooide injectieflacons kunnen bij kamerlichtcondities worden gehanteerd.

Geopende injectieflacons: Nadat de injectieflacon voor het eerst is aangeprikt, moet het vaccin worden bewaard bij 2 °C tot 30 °C en binnen 12 uur worden gebruikt, inclusief een transporttijd van maximaal 6 uur. Ongebruikt vaccin moet worden weggegooid.

Gebruik dit vaccin niet als u verkleuring of vreemde deeltjes ziet.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stoffen in het mRNA-vaccin tegen COVID-19 (nucleoside-gemodificeerd) worden tozinameran en famtozinameran genoemd.
  - Een injectieflacon voor eenmalige dosering bevat 1 dosis van 0,3 ml met 5 microgram tozinameran (Original) en 5 microgram famtozinameran (Omicron BA.4-5) per dosis.
  - Een injectieflacon voor meervoudige dosering bevat 6 doses van 0,3 ml met 5 microgram tozinameran (Original) en 5 microgram famtozinameran (Omicron BA.4-5) per dosis.
- De andere stoffen in dit middel zijn:
  - ((4-hydroxybutyl)azaandiyl)bis(hexaan-6,1-diyl)bis(2-hexyldecanoaat) (ALC-0315)
  - 2-[(polyethyleenglycol)-2000]-N,N-ditetradecylacetamide (ALC-0159)
  - 1,2-distearoyl-sn-glycero-3-fosfocholine (DSPC)
  - cholesterol
  - trometamol
  - trometamolhydrochloride
  - sucrose
  - water voor injectie

Hoe ziet Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 eruit en hoeveel zit er in een verpakking?
Het vaccin is een heldere tot enigszins melkachtige dispersie (pH: 6,9 - 7,9) geleverd in:

- Ofwel een heldere injectieflacon voor eenmalige dosering (type I-glas) van 2 ml, met een rubberen stop en een blauwe plastic flip-offdop met aluminium verzegeling. Een injectieflacon bevat 1 dosis.

- Of een heldere injectieflacon voor meervoudige dosering (type I-glas) van 2 ml, met een rubberen stop en een blauwe plastic flip-offdop met aluminium verzegeling. Elke injectieflacon bevat 6 doses.

Verpakkingsgrootte van injectieflacons voor eenmalige dosering: 10 injectieflacons
Verpakkingsgrootte van injectieflacons voor meervoudige dosering: 10 injectieflacons
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen
BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Duitsland
Telefoon: +49 6131 9084-0
Fax: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

Fabrikanten
BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 - 19
55116 Mainz
Duitsland

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
België

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:
- **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 A.E., 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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Scan de code met een mobiel toestel om de bijsluiter in verschillende talen te krijgen.

URL: www.comirnatyglobal.com

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: https://www.ema.europa.eu.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 wordt intramusculair toegediend als een enkele dosis van 0,3 ml, ongeacht de voorafgaande COVID-19-vaccinatiestatus

Voor personen die eerder zijn gevaccineerd met een COVID-19-vaccin moet Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 ten minste 3 maanden na de meest recente dosis van een COVID-19-vaccin worden toegediend.

Bij personen die ernstig immuungecompromitteerd zijn, kunnen aanvullende doses worden gegeven.

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

Instructies voor hanteren vóór gebruik
Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 moet door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg worden bereid met een aseptische techniek om de steriliteit van de bereide dispersie te verzekeren.

- **Controleer** of de injectieflacon **een blauwe plastic dop** heeft en of de **productnaam Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 microgram)/dosis dispersie voor injectie** is (kinderen van 5 tot en met 11 jaar).
- Als de injectieflacon een andere productnaam vermeldt op het etiket, raadpleeg dan de Samenvatting van de productkenmerken voor die formulering.
- Als de injectieflacon bevroren wordt bewaard, moet de inhoud vóór gebruik worden ontdooid. Breng bevroren injectieflacons over naar een omgeving van 2 °C tot 8 °C om te ontdooien. Zorg ervoor dat de injectieflacons vóór gebruik volledig zijn ontdooid.
  - Injectieflacons voor eenmalige dosering: het kan 2 uur duren om een verpakking met 10 injectieflacons voor eenmalige dosering te ontdooien.
  - Injectieflacons voor meervoudige dosering: het kan 6 uur duren om een verpakking met 10 injectieflacons voor meervoudige dosering te ontdooien.
- Wanneer de injectieflacons naar bewaring bij 2 °C tot 8 °C worden verplaatst, moet de houdbaarheidsdatum op de doos worden bijgewerkt.
- Ongeopende injectieflacons kunnen **maximaal 10 weken bij 2 °C tot 8 °C worden bewaard**;

de gedrukte uiterste houdbaarheidsdatum (EXP) mag niet worden overschreden.

- Als alternatief kunnen afzonderlijke bevroren injectieflacons gedurende 30 minuten bij temperaturen tot 30 °C worden ontdooid.
- Vóór gebruik kan de ongeopende injectieflacon maximaal 12 uur bij een temperatuur tot 30 °C worden bewaard. Ontdooide injectieflacons kunnen bij kamerlichtcondities worden gehanteerd.

Bereiden van doses van 0,3 ml

- Meng voorzichtig door de injectieflacons vóór gebruik 10 maal om te keren. Niet schudden.
- Vóór het mengen kan de ontdooide dispersie witte of gebroken witte, ondoorzichtige, amorfe deeltjes bevatten.
- Na het mengen moet het vaccin een heldere tot enigszins melkachtige dispersie zijn waarin geen deeltjes zichtbaar zijn. Gebruik het vaccin niet als er vreemde deeltjes aanwezig zijn of als er sprake is van verkleuring.
- Controleer of de injectieflacon een injectieflacon voor eenmalige dosering of een injectieflacon voor meervoudige dosering is en volg de onderstaande, van toepassing zijnde instructies voor hanteren:
  - Injectieflacons voor eenmalige dosering
    - Trek één vaccindosis van 0,3 ml op.
    - Gooi de injectieflacon en het overblijvende volume weg.
  - Injectieflacons voor meervoudige dosering
    - Injectieflacons voor meervoudige dosering bevatten 6 doses van elk 0,3 ml.
    - Reinig op aseptische wijze de stop van de injectieflacon met een antiseptisch doekje voor eenmalig gebruik.
    - Trek 0,3 ml Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 voor kinderen van 5 tot en met 11 jaar op.

  Gebruik **spuiten en/of naalden met een kleine dode ruimte** om 6 doses uit een enkele injectieflacon te kunnen optrekken. De dode ruimte van de combinatie van spuit en naald mag maximaal 35 microliter zijn. Als standaardspuiten en -naalden worden gebruikt, is er mogelijk niet voldoende volume om een zesde dosis uit een enkele injectieflacon op te trekken.
- Elke dosis moet 0,3 ml vaccin bevatten.
- Gooi de injectieflacon en het overblijvende volume weg als de hoeveelheid vaccin die in de injectieflacon overblijft, geen volledige dosis van 0,3 ml kan opleveren.
- Noteer de betreffende datum/het betreffende tijdstip op de injectieflacon. Gooi ongebruikt vaccin 12 uur nadat de injectieflacon voor het eerst is aangeprikt, weg.

Verwijderen

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

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 microgram)/dosis concentraat voor dispersie voor injectie
Baby's en kinderen van 6 maanden tot en met 4 jaar
COVID-19-mRNA-vaccin
tozinameran/famtozinameran

▼Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die uw kind eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat uw kind dit vaccin toegediend krijgt want er staat belangrijke informatie in voor uw kind.
- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met de arts, apotheker of verpleegkundige van uw kind.
- Krijgt uw kind last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt uw kind een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met de arts, apotheker of verpleegkundige van uw kind.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag uw kind dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit middel toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe wordt dit middel bewaard?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 is een vaccin dat wordt gebruikt om COVID-19, veroorzaakt door het coronavirus (SARS-CoV-2), te voorkomen. Het wordt gegeven aan baby's en kinderen van 6 maanden tot en met 4 jaar.

Het vaccin zet het immuunsysteem (de natuurlijke afweer van het lichaam) aan tot het produceren van antistoffen en bloedcellen die tegen het virus werken, waardoor bescherming wordt geboden tegen COVID-19.

Aangezien Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 niet het virus zelf bevat om voor de immuniteit te zorgen, kan het bij uw kind geen COVID-19 veroorzaken.

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

2. Wanneer mag uw kind dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag uw kind dit middel niet toegediend krijgen?
- Uw kind is allergisch voor de werkzame stof of voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?
Neem contact op met de arts, apotheker of verpleegkundige van uw kind voordat uw kind dit vaccin toegediend krijgt als uw kind:

- ooit een ernstige allergische reactie of moeite met ademen heeft gehad na injectie van een ander vaccin of nadat uw kind in het verleden dit vaccin heeft gekregen
- zenuwachtig is voor het vaccinatieproces of ooit is flauwgevallen na een naaldprik
- een ernstige ziekte of een infectie heeft met hoge koorts. Uw kind kan echter wel de vaccinatie krijgen als hij/zij lichte koorts of een infectie van de bovenste luchtwegen, zoals een verkoudheid, heeft
- een bloedingsprobleem heeft, snel blauwe plekken krijgt of een geneesmiddel gebruikt dat bloedstolsels voorkomt
- een verzwakte afweer van het lichaam heeft door een ziekte zoals een hiv-infectie, of door een geneesmiddel zoals corticosteroïde dat invloed heeft op de afweer van het lichaam

Er is een verhoogd risico op myocarditis (ontsteking van de hartspier) en pericarditis (ontsteking van het hartzakje) na vaccinatie met Comirnaty (zie rubriek 4). Deze aandoeningen kunnen binnen enkele dagen na vaccinatie optreden en deden zich voornamelijk voor binnen 14 dagen. Ze werden vaker waargenomen na de tweede vaccinatie, en vaker bij jongens en jonge mannen. Het risico op myocarditis en pericarditis lijkt lager te zijn bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar dan bij kinderen van 12 tot en met 17 jaar. De meeste gevallen van myocarditis en pericarditis herstellen. In sommige gevallen was ondersteuning op de intensive care nodig en er zijn dodelijke gevallen voorgekomen. Na vaccinatie moet u alert zijn op tekenen van myocarditis en pericarditis, zoals kortademigheid, hartkloppingen en pijn op de borst, en onmiddellijk medische hulp inroepen indien deze optreden.

Zoals met elk vaccin is het mogelijk dat Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 geen volledige bescherming biedt bij alle personen die het vaccin toegediend krijgen. Ook is het niet bekend hoelang uw kind beschermd zal zijn.

Bij personen bij wie het afweersysteem van het lichaam minder goed werkt, is het mogelijk dat de werkzaamheid van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 minder is. Als het afweersysteem van het lichaam van uw kind minder goed werkt, is het mogelijk dat hij/zij aanvullende doses van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 krijgt. In die gevallen moet uw kind fysieke voorzorgsmaatregelen blijven toepassen om COVID-19 te helpen vermijden. Bovendien moeten nauwe contacten van uw kind zoals gebruikelijk gevaccineerd zijn. U moet de gepaste persoonlijke aanbevelingen met de arts van uw kind bespreken.

Kinderen
Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 microgram)/dosis concentraat voor dispersie voor injectie wordt niet aanbevolen voor kinderen van 5 jaar tot en met 11 jaar.

Er zijn pediatrische formuleringen beschikbaar voor kinderen van 5 jaar tot en met 11 jaar oud. Zie voor meer informatie de bijsluiter voor andere formuleringen.

Het vaccin wordt niet aanbevolen voor baby’s jonger dan 6 maanden.

Gebruikt uw kind nog andere geneesmiddelen?
Gebruikt uw kind naast Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 nog andere geneesmiddelen, heeft uw kind dat kort geleden gedaan, bestaat de mogelijkheid dat uw kind binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken of heeft uw kind kort geleden een ander vaccin toegediend gekregen? Vertel dat dan de arts of apotheker van uw kind.

Zwangerschap en borstvoeding
Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 microgram)/dosis concentraat voor dispersie voor injectie, is niet bestemd voor personen ouder dan 5 jaar.

Raadpleeg voor details over het gebruik bij personen ouder dan 5 jaar de bijsluiter voor andere formuleringen.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines
Sommige bijwerkingen van de vaccinatie die in rubriek 4 (Mogelijke bijwerkingen) worden genoemd, kunnen tijdelijk invloed hebben op het vermogen van uw kind om machines te bedienen of het uitvoeren van activiteiten zoals fietsen. Wacht tot deze bijwerkingen zijn verdwenen alvorens activiteiten te hervatten waarbij de volledige aandacht van uw kind nodig is.

3. Hoe wordt dit middel toegediend?

Als uw baby 6 maanden tot jonger dan 12 maanden oud is, krijgt hij/zij Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 na verdunning toegediend als een injectie van 0,2 ml in een spier van het bovenbeen. Als uw baby of kind 1 jaar of ouder is, krijgt hij/zij Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 na verdunning toegediend als een injectie van 0,2 ml in een spier van het bovenbeen of in een spier van de bovenarm.

Als uw kind geen primaire vaccinatiekuur tegen COVID-19 heeft voltooid of als uw kind in het verleden geen infectie met COVID-19 heeft gehad, krijgt uw kind maximaal 3 injecties (het totale aantal doses die nodig zijn als primaire kuur). Het wordt aanbevolen om de tweede dosis 3 weken na de eerste dosis toegediend te krijgen, gevolgd door een derde dosis ten minste 8 weken na de tweede dosis om de primaire kuur te voltooien.

Als uw kind eerder een primaire vaccinatiekuur tegen COVID-19 heeft voltooid of als uw kind in het verleden COVID-19 heeft gehad, krijgt uw kind 1 injectie. Als uw kind eerder is gevaccineerd met een COVID-19-vaccin, mag uw kind een dosis van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 pas ten minste 3 maanden na de meest recente dosis krijgen.

Als uw kind 5 jaar wordt tussen zijn/haar doses van de primaire kuur, moet hij/zij de primaire kuur voltooien met hetzelfde dosisniveau van 3 microgram.

Als het afweersysteem van het lichaam van uw kind minder goed werkt, is het mogelijk dat hij/zij aanvullende doses van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 krijgt.

Onderlinge uitwisselbaarheid
Het is mogelijk dat uw kind voor de primaire kuur ofwel Comirnaty of Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (of een combinatie van beide) krijgt. Uw kind mag niet meer krijgen dan het totale aantal doses dat nodig is als primaire kuur. Uw kind mag de primaire kuur slechts eenmaal toegediend krijgen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5? Neem dan contact op met de arts, apotheker of verpleegkundige van uw kind.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk vaccin kan ook Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen: komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers
- prikkelbaarheid (6 maanden tot < 2 jaar)
- pijn/gevoeligheid en zwelling op de plaats van injectie
- vermoeidheid, hoofdpijn
- sufheid (6 maanden tot < 2 jaar)
- spierpijn, gewrichtspijn
- koude rillingen, koorts
- diarree

Vaak voorkomende bijwerkingen: komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers
- misselijkheid, overgeven
- roodheid op de plaats van injectie (‘zeer vaak’ voor 6 maanden tot en met 11 jaar)
- vergrote lymfeklieren (vaker waargenomen na een boosterdosis)

Soms voorkomende bijwerkingen: komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers
- zich onwel voelen, gevoel van zwakte, gebrek aan energie, slaperigheid
- pijn in de arm
- slapeloosheid
- jeuk op de plaats van injectie
- allergische reacties zoals huiduitslag (‘vaak’ voor 6 maanden tot < 2 jaar) of jeuk
- minder trek in eten (‘zeer vaak’ voor 6 maanden tot < 2 jaar)
- duizeligheid
- heel erg veel zweten, nachtzweten

Zelden voorkomende bijwerkingen: komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers
- tijdelijk afhangend gezicht aan één zijde
- allergische reacties zoals uitslag op de huid met roze bulten en erge jeuk (netelroos) of zwelling van het gezicht

Zeer zelden voorkomende bijwerkingen: komen voor bij maximaal 1 op de 10.000 gebruikers
- ontsteking van de hartspier (myocarditis) of ontsteking van het hartzakje (pericarditis) die kan leiden tot kortademigheid, hartkloppingen of pijn op de borst

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
- ernstige allergische reactie
- uitgebreide zwelling van de arm waar het vaccin is toegediend
- zwelling van het gezicht (zwelling van het gezicht kan optreden bij patiënten die eerder huidvullers (‘fillers’) toegediend hebben gekregen)
- een huidreactie die rode vlekken of plekken op de huid veroorzaakt die eruit kunnen zien als een schietschijf met een donkerrood centrum omgeven door blekere rode ringen (erythema multiforme)
- een ongewoon gevoel in de huid, zoals een tintelend of kriebelend gevoel (paresthesie)
- minder gevoel in of gevoeligheid van met name de huid bij aanraken (hypo-esthesie)
- hevige menstruele bloedingen (de meeste gevallen bleken niet ernstig en tijdelijk van aard te zijn)

Het melden van bijwerkingen
Krijgt uw kind last van bijwerkingen, neem dan contact op met de arts, apotheker of verpleegkundige van uw kind. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe wordt dit middel bewaard?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

De volgende informatie over bewaren, uiterste houdbaarheidsdatum en gebruik en hanteren is bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en het etiket na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

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

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Het vaccin wordt bevroren bij -90 °C tot -60 °C ontvangen. Bevroren vaccin kan na ontvangst bij -90 °C tot -60 °C of bij 2 °C tot 8 °C worden bewaard.

Wanneer het vaccin bevroren bij -90 °C tot -60 °C wordt bewaard, kunnen verpakkingen met 10 injectieflacons gedurende 2 uur worden ontdooid bij 2 °C tot 8 °C of kunnen afzonderlijke injectieflacons gedurende 30 minuten worden ontdooid bij kamertemperatuur (maximaal 30 °C).

Ontdooide (eerder bevroren) injectieflacons: Na verwijdering uit de vriezer kan de ongeopende injectieflacon gekoeld bij 2 °C tot 8 °C worden bewaard en getransporteerd gedurende maximaal 10 weken; de gedrukte uiterste houdbaarheidsdatum (EXP) mag niet worden overschreden. Op de omdoos moet de nieuwe uiterste houdbaarheidsdatum bij 2 °C tot 8 °C worden genoteerd. Na ontdooien mag het vaccin niet opnieuw worden ingevroren.

Vóór gebruik kunnen de ongeopende injectieflacons maximaal 12 uur bij een temperatuur tussen 8 °C en 30 °C worden bewaard.

Ontdooide injectieflacons kunnen bij kamerlichtcondities worden gehanteerd.

Na verdunning moet het vaccin worden bewaard bij 2 °C tot 30 °C en binnen 12 uur worden gebruikt, inclusief een transporttijd van maximaal 6 uur. Ongebruikt vaccin moet worden weggegooid.

Gebruik dit vaccin niet als u verkleuring of vreemde deeltjes in de verdunning ziet.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stoffen in het mRNA-vaccin tegen COVID-19 (nucleoside-gemodificeerd) worden tozinameran en famtozinameran genoemd. Na verdunning bevat de injectieflacon 10 doses van 0,2 ml met 1,5 microgram tozinameran (Original) en 1,5 microgram famtozinameran (Omicron BA.4-5) per dosis.
- De andere stoffen in dit middel zijn:
  - ((4-hydroxybutyl)azaandiyl)bis(hexaan-6,1-diyl)bis(2-hexyldecanoaat) (ALC-0315)
  - 2-[(polyethyleenglycol)-2000]-N,N-ditetradecylacetamide (ALC-0159)
  - 1,2-distearoyl-sn-glycero-3-fosfocholine (DSPC)
  - cholesterol
  - trometamol
  - trometamolhydrochloride
  - sucrose
  - water voor injectie

Hoe ziet Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 eruit en hoeveel zit er in een verpakking?
Het vaccin is een witte tot gebroken witte dispersie (pH: 6,9 - 7,9) geleverd in een heldere injectieflacon voor meervoudige dosering (type I-glas) van 2 ml, met een rubberen stop en een kastanjebruine plastic flip-offdop met aluminium verzegeling. Elke injectieflacon bevat 10 doses.

Verpakkingsgrootte: 10 injectieflacons

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen
BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Duitsland
Telefoon: +49 6131 9084-0
Fax: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

Fabrikanten
BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 - 19
55116 Mainz
Duitsland

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
België

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

- **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 A.E., 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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Scan de code met een mobiel toestel om de bijsluiter in verschillende talen te krijgen.

URL: www.comirnatyglobal.com

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: https://www.ema.europa.eu.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:
Als het kind een primaire vaccinatiekuur tegen COVID-19 niet heeft voltooid of geen voorgeschiedenis heeft van een eerdere infectie met SARS-CoV-2, moet Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 na verdunning intramusculair worden toegediend als een primaire kuur van maximaal 3 doses (het totale aantal doses dat vereist is als primaire kuur) (van elk 0,2 ml). De tweede dosis moet 3 weken na de eerste dosis worden toegediend, gevolgd door een derde dosis ten minste 8 weken na de tweede dosis om de primaire kuur te voltooien.

Als het kind een primaire vaccinatiekuur tegen COVID-19 heeft voltooid of een voorgeschiedenis heeft van een eerdere infectie met SARS-CoV-2, moet Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 na verdunning intramusculair worden toegediend als een enkele dosis van 0,2 ml. Als de persoon eerder is gevaccineerd met een COVID-19-vaccin, moet de persoon een dosis Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 ten minste 3 maanden na de meest recente dosis krijgen.

Bij personen die ernstig immuungecompromitteerd zijn, kunnen aanvullende doses worden gegeven.

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

Instructies voor hanteren vóór gebruik
Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 moet door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg worden bereid met een aseptische techniek om de steriliteit van de bereide dispersie te verzekeren.

- **Controleer** of de injectieflacon een **kastanjebruine plastic dop** heeft en of de **productnaam Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 microgram)/dosis concentraat voor dispersie voor injectie** is (zuigelingen en kinderen van 6 maanden tot en met 4 jaar).
- Als de injectieflacon een andere productnaam vermeldt op het etiket, raadpleeg dan de Samenvatting van de productkenmerken voor die formulering.
- Als de injectieflacon bevroren wordt bewaard, moet de inhoud vóór gebruik worden ontdooid. Breng bevroren injectieflacons over naar een omgeving van 2 °C tot 8 °C om te ontdooien; het kan 2 uur duren om een verpakking met 10 injectieflacons te ontdooien. Zorg ervoor dat de injectieflacons vóór gebruik volledig zijn ontdooid.
- Wanneer de injectieflacons naar bewaring bij 2 °C tot 8 °C worden verplaatst, moet de houdbaarheidsdatum op de doos worden bijgewerkt.
- Ongeopende injectieflacons kunnen **maximaal 10 weken bij 2 °C tot 8 °C worden bewaard**; de gedrukte uiterste houdbaarheidsdatum (EXP) mag niet worden overschreden.
- Als alternatief kunnen afzonderlijke, bevroren injectieflacons gedurende 30 minuten bij temperaturen tot 30 °C worden ontdooid.
- Vóór gebruik kan de ongeopende injectieflacon maximaal 12 uur bij een temperatuur tot 30 °C worden bewaard. Ontdooide injectieflacons kunnen bij kamerlichtcondities worden gehanteerd.

Verdunnen

- Laat de ontdooide injectieflacon op kamertemperatuur komen en keer de injectieflacon voorafgaand aan verdunning voorzichtig 10 maal om. Niet schudden.
- Vóór verdunning kan de ontdooide dispersie witte tot gebroken witte, ondoorzichtige, amorfe deeltjes bevatten.
- Verdun het ontdooide vaccin in zijn oorspronkelijke injectieflacon met **2,2 ml natriumchlorideoplossing (9 mg/ml; 0,9%) voor injectie** met behulp van een naald van 21 gauge of dunner en aseptische technieken.
- Maak, alvorens de naald te verwijderen uit de stop van de injectieflacon, de druk in de injectieflacon gelijk door 2,2 ml lucht op te trekken in de lege spuit voor verdunningsmiddel.
- Keer de verdunde dispersie voorzichtig 10 maal om. Niet schudden.
- Het verdunde vaccin moet een witte tot gebroken witte dispersie zijn waarin geen deeltjes zichtbaar zijn. Gebruik het verdunde vaccin niet als er vreemde deeltjes aanwezig zijn of als er sprake is van verkleuring.
- Noteer na verdunning op de injectieflacons de **betreffende datum en het betreffende tijdstip voor weggooien**.
- Bewaar ze **na verdunning** bij 2 °C tot 30 °C en gebruik ze binnen **12 uur**.
- Vries de verdunde dispersie niet in en schud er niet mee. Laat de verdunde dispersie, indien gekoeld, vóór gebruik op kamertemperatuur komen.

Bereiden van doses van 0,2 ml

- Na verdunning bevat de injectieflacon 2,6 ml, waaruit 10 doses van 0,2 ml kunnen worden opgetrokken.
- Reinig op aseptische wijze de stop van de injectieflacon met een antiseptisch doekje voor eenmalig gebruik.
- Trek 0,2 ml Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 op voor zuigelingen en kinderen van 6 maanden tot en met 4 jaar.
  Gebruik **spuiten en/of naalden met een kleine dode ruimte** om 10 doses uit een enkele injectieflacon te kunnen optrekken. De dode ruimte van de combinatie van spuit en naald mag maximaal 35 microliter zijn. Als standaardspuiten en -naalden worden gebruikt, is er mogelijk niet voldoende volume om tien doses uit een enkele injectieflacon op te trekken.
- Elke dosis moet 0,2 ml vaccin bevatten.
- Gooi de injectieflacon en het overblijvende volume weg als de hoeveelheid vaccin die in de injectieflacon overblijft, geen volledige dosis van 0,2 ml kan opleveren.
- Gooi ongebruikt vaccin binnen 12 uur na verdunning weg.

Verwijderen

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

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 microgram/dosis dispersie voor injectie
Volwassenen en jongeren vanaf 12 jaar
COVID-19-mRNA-vaccin
raxtozinameran

▼Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit vaccin toegediend krijgt want er staat belangrijke informatie in voor u.
- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Comirnaty Omicron XBB.1.5 en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit middel toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe wordt dit middel bewaard?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Comirnaty Omicron XBB.1.5 en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Comirnaty Omicron XBB.1.5 is een vaccin dat wordt gebruikt om COVID-19, veroorzaakt door het coronavirus (SARS-CoV-2), te voorkomen.

Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 microgram/dosis dispersie voor injectie wordt gegeven aan volwassenen en jongeren van 12 jaar en ouder.

Het vaccin zet het immuunsysteem (de natuurlijke afweer van het lichaam) aan tot het produceren van antistoffen en bloedcellen die tegen het virus werken, waardoor bescherming wordt geboden tegen COVID-19.

Aangezien Comirnaty Omicron XBB.1.5 niet het virus zelf bevat om voor de immuniteit te zorgen, kan het bij u geen COVID-19 veroorzaken.

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

2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen?
- U bent allergisch voor de werkzame stof of voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?
Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit vaccin toegediend krijgt als u:
- ooit een ernstige allergische reactie of moeite met ademen heeft gehad na injectie van een ander vaccin of nadat u in het verleden dit vaccin heeft gekregen

- zenuwachtig bent voor het vaccinatieproces of ooit bent flauwgevallen na een naaldprik
- een ernstige ziekte of een infectie heeft met hoge koorts. U kunt echter wel uw vaccinatie krijgen als u lichte koorts of een infectie van de bovenste luchtwegen, zoals een verkoudheid, heeft
- een bloedingsprobleem heeft, snel blauwe plekken krijgt of een geneesmiddel gebruikt dat bloedstolsels voorkomt
- een verzwakte afweer van uw lichaam heeft door een ziekte zoals een hiv-infectie, of door een geneesmiddel zoals corticosteroïde dat invloed heeft op de afweer van uw lichaam

Er is een verhoogd risico op myocarditis (ontsteking van de hartspier) en pericarditis (ontsteking van het hartzakje) na vaccinatie met Comirnaty (zie rubriek 4). Deze aandoeningen kunnen binnen enkele dagen na vaccinatie optreden en deden zich voornamelijk voor binnen 14 dagen. Ze werden vaker waargenomen na de tweede vaccinatie, en vaker bij jongens en jonge mannen. Het risico op myocarditis en pericarditis lijkt lager te zijn bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar dan bij kinderen van 12 tot en met 17 jaar. De meeste gevallen van myocarditis en pericarditis herstellen. In sommige gevallen was ondersteuning op de intensive care nodig en er zijn dodelijke gevallen voorgekomen. Na vaccinatie moet u alert zijn op tekenen van myocarditis en pericarditis, zoals kortademigheid, hartkloppingen en pijn op de borst, en onmiddellijk medische hulp inroepen indien deze optreden.

Zoals met elk vaccin is het mogelijk dat Comirnaty Omicron XBB.1.5 geen volledige bescherming biedt bij alle personen die het vaccin toegediend krijgen. Ook is het niet bekend hoelang u beschermd zult zijn.

Bij personen bij wie het afweersysteem van het lichaam minder goed werkt, is het mogelijk dat de werkzaamheid van Comirnaty Omicron XBB.1.5 minder is. Als het afweersysteem van uw lichaam minder goed werkt, is het mogelijk dat u aanvullende doses van Comirnaty Omicron XBB.1.5 krijgt. In die gevallen moet u fysieke voorzorgsmaatregelen blijven toepassen om COVID-19 te helpen vermijden. Bovendien moeten uw nauwe contacten zoals gebruikelijk gevaccineerd zijn. U moet de gepaste persoonlijke aanbevelingen met uw arts bespreken.

Kinderen
Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 microgram/dosis dispersie voor injectie wordt niet aanbevolen voor kinderen jonger dan 12 jaar.

Er zijn pediatrische formuleringen beschikbaar voor baby’s van 6 maanden en ouder en kinderen jonger dan 12 jaar. Zie voor meer informatie de bijsluiter voor andere formuleringen.

Het vaccin wordt niet aanbevolen voor baby’s jonger dan 6 maanden.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?
Gebruikt u naast Comirnaty Omicron XBB.1.5 nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan, bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken of heeft u kort geleden een ander vaccin toegediend gekregen? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Comirnaty Omicron XBB.1.5 kan op hetzelfde moment worden gegeven als een griepvaccin.

Zwangerschap en borstvoeding
Bent u zwanger of denkt u zwanger te zijn? Neem dan contact op met uw arts, verpleegkundige of apotheker voordat u dit vaccin toegediend krijgt.

Er zijn nog geen gegevens beschikbaar over het gebruik van Comirnaty Omicron XBB.1.5 tijdens de zwangerschap. Uit een grote hoeveelheid informatie over zwangere vrouwen die tijdens het tweede en derde trimester gevaccineerd zijn met het oorspronkelijk goedgekeurde Comirnaty-vaccin, blijken echter geen negatieve effecten op de zwangerschap of de pasgeboren baby. Hoewel informatie over effecten op de zwangerschap of de pasgeboren baby na vaccinatie in het eerste trimester beperkt is, is er geen verhoogd risico op een miskraam waargenomen. Comirnaty Omicron XBB.1.5 kan tijdens de zwangerschap worden gebruikt.

Er zijn nog geen gegevens beschikbaar over het gebruik van Comirnaty Omicron XBB.1.5 tijdens borstvoeding. Er worden echter geen effecten verwacht op de pasgeborene/baby die borstvoeding krijgt. Uit gegevens over vrouwen die borstvoeding gaven na vaccinatie met het oorspronkelijk goedgekeurde Comirnaty-vaccin, blijkt er geen risico te zijn op negatieve effecten bij pasgeborenen/baby's die borstvoeding krijgen. Comirnaty Omicron XBB.1.5 kan worden toegediend tijdens de borstvoeding.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines
Sommige bijwerkingen van de vaccinatie die in rubriek 4 (Mogelijke bijwerkingen) worden genoemd, kunnen tijdelijk invloed hebben op uw rijvaardigheid of op het vermogen om machines te bedienen. Wacht tot deze bijwerkingen zijn verdwenen voordat u een voertuig bestuurt of machines bedient.

3. Hoe wordt dit middel toegediend?

Comirnaty Omicron XBB.1.5 wordt toegediend als een injectie van 0,3 ml in een spier van uw bovenarm.
U krijgt 1 injectie toegediend, ongeacht of u eerder een COVID-19-vaccin heeft gekregen.

Bent u eerder gevaccineerd met een COVID-19-vaccin? Dan mag u een dosis van Comirnaty Omicron XBB.1.5 pas ten minste 3 maanden na de meest recente dosis krijgen.

Als het afweersysteem van uw lichaam minder goed werkt, is het mogelijk dat u aanvullende doses van Comirnaty Omicron XBB.1.5 krijgt.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van Comirnaty Omicron XBB.1.5? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk vaccin kan ook Comirnaty Omicron XBB.1.5 bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen: komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers
- pijn en zwelling op de plaats van injectie
- vermoeidheid, hoofdpijn
- spierpijn, gewrichtspijn
- koude rillingen, koorts
- diarree

Sommige van deze bijwerkingen kwamen enigszins vaker voor bij jongeren van 12 tot 15 jaar dan bij volwassenen.

Vaak voorkomende bijwerkingen: komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers
- roodheid op de plaats van injectie
- misselijkheid, overgeven
- vergrote lymfeklieren (vaker waargenomen na een boosterdosis)

Soms voorkomende bijwerkingen: komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers
- zich onwel voelen, gevoel van zwakte, gebrek aan energie, slaperigheid
- pijn in de arm
- slapeloosheid
- jeuk op de plaats van injectie
- allergische reacties zoals huiduitslag of jeuk
- minder trek in eten

- duizeligheid
- heel erg veel zweten, nachtzweten

Zelden voorkomende bijwerkingen: komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers
- tijdelijk afhangend gezicht aan één zijde
- allergische reacties zoals uitslag op de huid met roze bulten en erge jeuk (netelroos) of zwelling van het gezicht

Zeer zelden voorkomende bijwerkingen: komen voor bij maximaal 1 op de 10.000 gebruikers
- ontsteking van de hartspier (myocarditis) of ontsteking van het hartzakje (pericarditis) die kan leiden tot kortademigheid, hartkloppingen of pijn op de borst

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
- ernstige allergische reactie
- uitgebreide zwelling van de arm waar het vaccin is toegediend
- zwelling van het gezicht (zwelling van het gezicht kan optreden bij patiënten die eerder huidvullers (‘fillers’) toegediend hebben gekregen)
- een huidreactie die rode vlekken of plekken op de huid veroorzaakt die eruit kunnen zien als een schietschijf met een donkerrood centrum omgeven door blekere rode ringen (erythema multiforme)
- een ongewoon gevoel in de huid, zoals een tintelend of kriebelend gevoel (paresthesie)
- minder gevoel in of gevoeligheid van met name de huid bij aanraken (hypo-esthesie)
- hevige menstruele bloedingen (de meeste gevallen bleken niet ernstig en tijdelijk van aard te zijn)

Het melden van bijwerkingen
Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe wordt dit middel bewaard?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

De volgende informatie over bewaren, uiterste houdbaarheidsdatum en gebruik en hanteren is bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en het etiket na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

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

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Het vaccin wordt bevroren bij -90 °C tot -60 °C ontvangen. Bevroren vaccin kan na ontvangst bij -90 °C tot -60 °C of bij 2 °C tot 8 °C worden bewaard.

Injectieflacons voor eenmalige dosering: Wanneer het vaccin bevroren bij -90 °C tot -60 °C wordt bewaard, kunnen verpakkingen met 10 injectieflacons voor eenmalige dosering gedurende 2 uur worden ontdooid bij 2 °C tot 8 °C of kunnen afzonderlijke injectieflacons gedurende 30 minuten worden ontdooid bij kamertemperatuur (maximaal 30 °C).

Injectieflacons voor meervoudige dosering: Wanneer het vaccin bevroren bij -90 °C tot -60 °C wordt bewaard, kunnen verpakkingen met 10 injectieflacons gedurende 6 uur worden ontdooid bij 2 °C tot 8 °C of kunnen afzonderlijke injectieflacons gedurende 30 minuten worden ontdooid bij kamertemperatuur (maximaal 30 °C).

Ontdooide (eerder bevroren) injectieflacons: Na verwijdering uit de vriezer kan de ongeopende injectieflacon gekoeld bij 2 °C tot 8 °C worden bewaard en getransporteerd gedurende maximaal 10 weken; de gedrukte uiterste houdbaarheidsdatum (EXP) mag niet worden overschreden. Op de omdoos moet de nieuwe uiterste houdbaarheidsdatum bij 2 °C tot 8 °C worden genoteerd. Na ontdooien mag het vaccin niet opnieuw worden ingevroren.

Vóór gebruik kunnen de ongeopende injectieflacons maximaal 12 uur bij een temperatuur tussen 8 °C en 30 °C worden bewaard.

Ontdooide injectieflacons kunnen bij kamerlichtcondities worden gehanteerd.

Geopende injectieflacons: Nadat de injectieflacon voor het eerst is aangeprikt, moet het vaccin worden bewaard bij 2 °C tot 30 °C en binnen 12 uur worden gebruikt, inclusief een transporttijd van maximaal 6 uur. Ongebruikt vaccin moet worden weggegooid.

Gebruik dit vaccin niet als u verkleuring of vreemde deeltjes ziet.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in het mRNA-vaccin tegen COVID-19 (nucleoside-gemodificeerd) wordt raxtozinameran genoemd.
  - Een injectieflacon voor eenmalige dosering bevat 1 dosis van 0,3 ml met elk 30 microgram raxtozinameran.
  - Een injectieflacon voor meervoudige dosering bevat 6 doses van 0,3 ml met elk 30 microgram raxtozinameran.
- De andere stoffen in dit middel zijn:
  - ((4-hydroxybutyl)azaandiyl)bis(hexaan-6,1-diyl)bis(2-hexyldecanoaat) (ALC-0315)
  - 2-[(polyethyleenglycol)-2000]-N,N-ditetradecylacetamide (ALC-0159)
  - 1,2-distearoyl-sn-glycero-3-fosfocholine (DSPC)
  - cholesterol
  - trometamol
  - trometamolhydrochloride
  - sucrose
  - water voor injectie

Hoe ziet Comirnaty Omicron XBB.1.5 eruit en hoeveel zit er in een verpakking?
Het vaccin is een witte tot gebroken witte dispersie (pH: 6,9 – 7,9) geleverd in:

- Ofwel een heldere injectieflacon voor eenmalige dosering (type I-glas) van 2 ml, met een rubberen stop en een grijze plastic flip-offdop met aluminium verzegeling. Een injectieflacon bevat 1 dosis.
- Of een heldere injectieflacon voor meervoudige dosering (type I-glas) van 2 ml, met een rubberen stop en een grijze plastic flip-offdop met aluminium verzegeling. Elke injectieflacon bevat 6 doses.

Verpakkingsgrootte van injectieflacons voor eenmalige dosering: 10 injectieflacons
Verpakkingsgrootten van injectieflacons voor meervoudige dosering: 10 injectieflacons of 195 injectieflacons
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen
BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Duitsland
Telefoon: +49 6131 9084-0
Fax: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

Fabrikanten
BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 – 19
55116 Mainz
Duitsland

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
België

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

- **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 A.E., 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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Scan de code met een mobiel toestel om de bijsluiter in verschillende talen te krijgen.

URL: www.comirnatyglobal.com

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: https://www.ema.europa.eu.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:
Comirnaty Omicron XBB.1.5 moet intramusculair worden toegediend als een enkele dosis van 0,3 ml, ongeacht de voorafgaande COVID-19-vaccinatiestatus.

Voor personen die eerder zijn gevaccineerd met een COVID-19-vaccin moet Comirnaty Omicron XBB.1.5 ten minste 3 maanden na de meest recente dosis van een COVID-19-vaccin worden toegediend.

Aan personen die ernstig immuungecompromitteerd zijn, kunnen aanvullende doses worden gegeven.

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

Instructies voor hanteren vóór gebruik
Comirnaty Omicron XBB.1.5 moet door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg worden bereid met een aseptische techniek om de steriliteit van de bereide dispersie te verzekeren.

- **Controleer** of de injectieflacon **een grijze plastic dop** heeft en of de **productnaam Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 microgram/dosis dispersie voor injectie** is (12 jaar en ouder).
- Als de injectieflacon een andere productnaam vermeldt op het etiket, raadpleeg dan de Samenvatting van de productkenmerken voor die formulering.
- Als de injectieflacon bevroren wordt bewaard, moet de inhoud vóór gebruik worden ontdooid. Breng bevroren injectieflacons over naar een omgeving van 2 °C tot 8 °C om te ontdooien. Zorg ervoor dat de injectieflacons vóór gebruik volledig zijn ontdooid.
  - Injectieflacons voor eenmalige dosering: het kan 2 uur duren om een verpakking met 10 injectieflacons voor eenmalige dosering te ontdooien.
  - Injectieflacons voor meervoudige dosering: het kan 6 uur duren om een verpakking met 10 injectieflacons voor meervoudige dosering te ontdooien.
- Wanneer de injectieflacons naar bewaring bij 2 °C tot 8 °C worden verplaatst, moet de houdbaarheidsdatum op de doos worden bijgewerkt.
- Ongeopende injectieflacons kunnen **maximaal 10 weken bij 2 °C tot 8 °C worden bewaard**; de gedrukte uiterste houdbaarheidsdatum (EXP) mag niet worden overschreden.
- Als alternatief kunnen afzonderlijke bevroren injectieflacons gedurende 30 minuten bij temperaturen tot 30 °C worden ontdooid.
- Vóór gebruik kan de ongeopende injectieflacon maximaal 12 uur bij een temperatuur tot 30 °C worden bewaard. Ontdooide injectieflacons kunnen bij kamerlichtcondities worden gehanteerd.

Bereiden van doses van 0,3 ml

- Meng voorzichtig door de injectieflacons vóór gebruik 10 maal om te keren. Niet schudden.
- Vóór het mengen kan de ontdooide dispersie witte of gebroken witte, ondoorzichtige, amorfe deeltjes bevatten.
- Na het mengen moet het vaccin een witte tot gebroken witte dispersie zijn waarin geen deeltjes zichtbaar zijn. Gebruik het vaccin niet als er vreemde deeltjes aanwezig zijn of als er sprake is van verkleuring.
- Controleer of de injectieflacon een injectieflacon voor eenmalige dosering of een injectieflacon voor meervoudige dosering is en volg de onderstaande, van toepassing zijnde instructies voor hanteren:
  - Injectieflacons voor eenmalige dosering
    - Trek één vaccindosis van 0,3 ml op.
    - Gooi de injectieflacon en het overblijvende volume weg.
  - Injectieflacons voor meervoudige dosering
    - Injectieflacons voor meervoudige dosering bevatten 6 doses van elk 0,3 ml.
    - Reinig op aseptische wijze de stop van de injectieflacon met een antiseptisch doekje voor eenmalig gebruik.
    - Trek 0,3 ml Comirnaty Omicron XBB.1.5 op.

  Gebruik **spuiten en/of naalden met een kleine dode ruimte** om 6 doses uit een enkele injectieflacon te kunnen optrekken. De dode ruimte van de combinatie van spuit en naald mag maximaal 35 microliter zijn. Als standaardspuiten en -naalden worden gebruikt, is er mogelijk niet voldoende volume om een zesde dosis uit een enkele injectieflacon op te trekken.
- Elke dosis moet 0,3 ml vaccin bevatten.
- Gooi de injectieflacon en het overblijvende volume weg als de hoeveelheid vaccin die in de injectieflacon overblijft, geen volledige dosis van 0,3 ml kan opleveren.
- Noteer de betreffende datum/het betreffende tijdstip op de injectieflacon. Gooi ongebruikt vaccin 12 uur nadat de injectieflacon voor het eerst is aangeprikt, weg.

Verwijderen

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

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 microgram/dosis dispersie voor injectie in een voorgevulde spuit (plastic)
Volwassenen en jongeren vanaf 12 jaar
COVID-19-mRNA-vaccin
raxtozinameran

▼Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit vaccin toegediend krijgt want er staat belangrijke informatie in voor u.
- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Comirnaty Omicron XBB.1.5 en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit middel toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe wordt dit middel bewaard?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Comirnaty Omicron XBB.1.5 en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Comirnaty Omicron XBB.1.5 is een vaccin dat wordt gebruikt om COVID-19, veroorzaakt door het coronavirus (SARS-CoV-2), te voorkomen.

Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 microgram/dosis dispersie voor injectie wordt gegeven aan volwassenen en jongeren van 12 jaar en ouder.

Het vaccin zet het immuunsysteem (de natuurlijke afweer van het lichaam) aan tot het produceren van antistoffen en bloedcellen die tegen het virus werken, waardoor bescherming wordt geboden tegen COVID-19.

Aangezien Comirnaty Omicron XBB.1.5 niet het virus zelf bevat om voor de immuniteit te zorgen, kan het bij u geen COVID-19 veroorzaken.

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

2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen?
- U bent allergisch voor de werkzame stof of voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?
Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit vaccin toegediend krijgt als u:
- ooit een ernstige allergische reactie of moeite met ademen heeft gehad na injectie van een ander

vaccin of nadat u in het verleden dit vaccin heeft gekregen
- zenuwachtig bent voor het vaccinatieproces of ooit bent flauwgevallen na een naaldprik
- een ernstige ziekte of een infectie heeft met hoge koorts. U kunt echter wel uw vaccinatie krijgen als u lichte koorts of een infectie van de bovenste luchtwegen, zoals een verkoudheid, heeft
- een bloedingsprobleem heeft, snel blauwe plekken krijgt of een geneesmiddel gebruikt dat bloedstolsels voorkomt
- een verzwakte afweer van uw lichaam heeft door een ziekte zoals een hiv-infectie, of door een geneesmiddel zoals corticosteroïde dat invloed heeft op de afweer van uw lichaam

Er is een verhoogd risico op myocarditis (ontsteking van de hartspier) en pericarditis (ontsteking van het hartzakje) na vaccinatie met Comirnaty (zie rubriek 4). Deze aandoeningen kunnen binnen enkele dagen na vaccinatie optreden en deden zich voornamelijk voor binnen 14 dagen. Ze werden vaker waargenomen na de tweede vaccinatie, en vaker bij jongens en jonge mannen. Het risico op myocarditis en pericarditis lijkt lager te zijn bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar dan bij kinderen van 12 tot en met 17 jaar. De meeste gevallen van myocarditis en pericarditis herstellen. In sommige gevallen was ondersteuning op de intensive care nodig en er zijn dodelijke gevallen voorgekomen. Na vaccinatie moet u alert zijn op tekenen van myocarditis en pericarditis, zoals kortademigheid, hartkloppingen en pijn op de borst, en onmiddellijk medische hulp inroepen indien deze optreden.

Zoals met elk vaccin is het mogelijk dat Comirnaty Omicron XBB.1.5 geen volledige bescherming biedt bij alle personen die het vaccin toegediend krijgen. Ook is het niet bekend hoelang u beschermd zult zijn.

Bij personen bij wie het afweersysteem van het lichaam minder goed werkt, is het mogelijk dat de werkzaamheid van Comirnaty Omicron XBB.1.5 minder is. Als het afweersysteem van uw lichaam minder goed werkt, is het mogelijk dat u aanvullende doses van Comirnaty Omicron XBB.1.5 krijgt. In die gevallen moet u fysieke voorzorgsmaatregelen blijven toepassen om COVID-19 te helpen vermijden. Bovendien moeten uw nauwe contacten zoals gebruikelijk gevaccineerd zijn. U moet de gepaste persoonlijke aanbevelingen met uw arts bespreken.

Kinderen
Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 microgram/dosis dispersie voor injectie wordt niet aanbevolen voor kinderen jonger dan 12 jaar.

Er zijn pediatrische formuleringen beschikbaar voor baby’s van 6 maanden en ouder en kinderen jonger dan 12 jaar. Zie voor meer informatie de bijsluiter voor andere formuleringen.

Het vaccin wordt niet aanbevolen voor baby’s jonger dan 6 maanden.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?
Gebruikt u naast Comirnaty Omicron XBB.1.5 nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan, bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken of heeft u kort geleden een ander vaccin toegediend gekregen? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Comirnaty Omicron XBB.1.5 kan op hetzelfde moment worden gegeven als een griepvaccin.

Zwangerschap en borstvoeding
Bent u zwanger of denkt u zwanger te zijn? Neem dan contact op met uw arts, verpleegkundige of apotheker voordat u dit vaccin toegediend krijgt.

Er zijn nog geen gegevens beschikbaar over het gebruik van Comirnaty Omicron XBB.1.5 tijdens de zwangerschap. Uit een grote hoeveelheid informatie over zwangere vrouwen die tijdens het tweede en derde trimester gevaccineerd zijn met het oorspronkelijk goedgekeurde Comirnaty-vaccin, blijken echter geen negatieve effecten op de zwangerschap of de pasgeboren baby. Hoewel informatie over effecten op de zwangerschap of de pasgeboren baby na vaccinatie in het eerste trimester beperkt is, is

er geen verhoogd risico op een miskraam waargenomen. Comirnaty Omicron XBB.1.5 kan tijdens de zwangerschap worden gebruikt.

Er zijn nog geen gegevens beschikbaar over het gebruik van Comirnaty Omicron XBB.1.5 tijdens borstvoeding. Er worden echter geen effecten verwacht op de pasgeborene/baby die borstvoeding krijgt. Uit gegevens over vrouwen die borstvoeding gaven na vaccinatie met het oorspronkelijk goedgekeurde Comirnaty-vaccin, blijkt er geen risico te zijn op negatieve effecten bij pasgeborenen/baby's die borstvoeding krijgen. Comirnaty Omicron XBB.1.5 kan worden toegediend tijdens de borstvoeding.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines
Sommige bijwerkingen van de vaccinatie die in rubriek 4 (Mogelijke bijwerkingen) worden genoemd, kunnen tijdelijk invloed hebben op uw rijvaardigheid of op het vermogen om machines te bedienen. Wacht tot deze bijwerkingen zijn verdwenen voordat u een voertuig bestuurt of machines bedient.

3. Hoe wordt dit middel toegediend?

Comirnaty Omicron XBB.1.5 wordt toegediend als een injectie van 0,3 ml in een spier van uw bovenarm.
U krijgt 1 injectie toegediend, ongeacht of u eerder een COVID-19-vaccin heeft gekregen.

Bent u eerder gevaccineerd met een COVID-19-vaccin? Dan mag u een dosis van Comirnaty Omicron XBB.1.5 pas ten minste 3 maanden na de meest recente dosis krijgen.

Als het afweersysteem van uw lichaam minder goed werkt, is het mogelijk dat u aanvullende doses van Comirnaty Omicron XBB.1.5 krijgt.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van Comirnaty Omicron XBB.1.5? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk vaccin kan ook Comirnaty Omicron XBB.1.5 bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen: komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers
- pijn en zwelling op de plaats van injectie
- vermoeidheid, hoofdpijn
- spierpijn, gewrichtspijn
- koude rillingen, koorts
- diarree

Sommige van deze bijwerkingen kwamen enigszins vaker voor bij jongeren van 12 tot 15 jaar dan bij volwassenen.

Vaak voorkomende bijwerkingen: komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers
- roodheid op de plaats van injectie
- misselijkheid, overgeven
- vergrote lymfeklieren (vaker waargenomen na een boosterdosis)

Soms voorkomende bijwerkingen: komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers
- zich onwel voelen, gevoel van zwakte, gebrek aan energie, slaperigheid
- pijn in de arm
- slapeloosheid
- jeuk op de plaats van injectie

- allergische reacties zoals huiduitslag of jeuk
- minder trek in eten
- duizeligheid
- heel erg veel zweten, nachtzweten

Zelden voorkomende bijwerkingen: komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers
- tijdelijk afhangend gezicht aan één zijde
- allergische reacties zoals uitslag op de huid met roze bulten en erge jeuk (netelroos) of zwelling van het gezicht

Zeer zelden voorkomende bijwerkingen: komen voor bij maximaal 1 op de 10.000 gebruikers
- ontsteking van de hartspier (myocarditis) of ontsteking van het hartzakje (pericarditis) die kan leiden tot kortademigheid, hartkloppingen of pijn op de borst

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
- ernstige allergische reactie
- uitgebreide zwelling van de arm waar het vaccin is toegediend
- zwelling van het gezicht (zwelling van het gezicht kan optreden bij patiënten die eerder huidvullers (‘fillers’) toegediend hebben gekregen)
- een huidreactie die rode vlekken of plekken op de huid veroorzaakt die eruit kunnen zien als een schietschijf met een donkerrood centrum omgeven door blekere rode ringen (erythema multiforme)
- een ongewoon gevoel in de huid, zoals een tintelend of kriebelend gevoel (paresthesie)
- minder gevoel in of gevoeligheid van met name de huid bij aanraken (hypo-esthesie)
- hevige menstruele bloedingen (de meeste gevallen bleken niet ernstig en tijdelijk van aard te zijn)

Het melden van bijwerkingen
Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe wordt dit middel bewaard?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

De volgende informatie over bewaren, uiterste houdbaarheidsdatum en gebruik en hanteren is bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en het etiket na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

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

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Het vaccin wordt bevroren bij -90 °C tot -60 °C ontvangen. Bevroren vaccin kan na ontvangst bij -90 °C tot -60 °C of bij 2 °C tot 8 °C worden bewaard.

Bevroren plastic voorgevulde spuiten: Moeten vóór gebruik worden ontdooid. Een verpakking van 10 voorgevulde spuiten kan worden ontdooid bij 2 °C tot 8 °C. Het kan 2 uur duren om deze te ontdooien. Zorg ervoor dat de voorgevulde spuiten vóór gebruik volledig ontdooid zijn.

Als alternatief kan een verpakking met 10 voorgevulde spuiten gedurende 60 minuten bij kamertemperatuur (maximaal 30 °C) worden ontdooid.
Wanneer een afzonderlijke voorgevulde spuit buiten de doos bij kamertemperatuur (maximaal 30 °C) is ontdooid, moet de voorgevulde spuit onmiddellijk worden gebruikt.

Ontdooide (eerder bevroren) plastic voorgevulde spuiten: Na verwijdering uit de vriezer kunnen de voorgevulde spuiten gedurende maximaal 10 weken bij 2 °C tot 8 °C worden bewaard; de gedrukte uiterste houdbaarheidsdatum (EXP) mag niet worden overschreden. Bij verplaatsen van de voorgevulde spuiten naar bewaring bij 2 °C tot 8 °C, moet de uiterste houdbaarheidsdatum op de doos worden bijgewerkt. Wanneer deze bij 2 °C tot 8 °C worden ontvangen, moet worden gecontroleerd of de uiterste houdbaarheidsdatum is bijgewerkt. Na ontdooien mag het vaccin niet opnieuw worden ingevroren.

Vóór gebruik kunnen de ontdooide voorgevulde spuiten gedurende maximaal 12 uur bij een temperatuur tussen 8 °C en 30 °C worden bewaard en bij kamerlichtcondities worden gehanteerd.

Gebruik dit vaccin niet als u verkleuring of vreemde deeltjes ziet.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?
- De werkzame stof in het mRNA-vaccin tegen COVID-19 (nucleoside-gemodificeerd) wordt raxtozinameran genoemd.
  - Elke voorgevulde spuit bevat 1 dosis van 0,3 ml met 30 microgram raxtozinameran.
- De andere stoffen in dit middel zijn:
  - ((4-hydroxybutyl)azaandiyl)bis(hexaan-6,1-diyl)bis(2-hexyldecanoaat) (ALC-0315)
  - 2-[(polyethyleenglycol)-2000]-N,N-ditetradecylacetamide (ALC-0159)
  - 1,2-distearoyl-sn-glycero-3-fosfocholine (DSPC)
  - cholesterol
  - trometamol
  - trometamolhydrochloride
  - sucrose
  - water voor injectie

Hoe ziet Comirnaty Omicron XBB.1.5 eruit en hoeveel zit er in een verpakking?
Het vaccin is een witte tot gebroken witte dispersie (pH: 6,9 – 7,9) geleverd in een voorgevulde spuit (lange plastic [cyclisch olefine copolymeer] spuit van 1 ml) met een zuigerstop (synthetisch broombutylrubber) en een tipdop (synthetisch broombutylrubber) zonder naald.

Verpakkingsgrootte: 10 voorgevulde spuiten

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen
BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Duitsland
Telefoon: +49 6131 9084-0
Fax: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

Fabrikanten
BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 – 19
55116 Mainz
Duitsland

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
België

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

- **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 A.E., 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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Scan de code met een mobiel toestel om de bijsluiter in verschillende talen te krijgen.

URL: www.comirnatyglobal.com

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: https://www.ema.europa.eu.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:
Comirnaty Omicron XBB.1.5 moet intramusculair worden toegediend als een enkele dosis van 0,3 ml, ongeacht de voorafgaande COVID-19-vaccinatiestatus.

Voor personen die eerder zijn gevaccineerd met een COVID-19-vaccin moet Comirnaty Omicron XBB.1.5 ten minste 3 maanden na de meest recente dosis van een COVID-19-vaccin worden toegediend.

Aan personen die ernstig immuungecompromitteerd zijn, kunnen aanvullende doses worden gegeven.

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

Instructies voor hanteren vóór gebruik
Comirnaty Omicron XBB.1.5 moet door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg worden bereid met een aseptische techniek om de steriliteit van de bereide dispersie te verzekeren.

Instructies die van toepassing zijn op voorgevulde spuiten

Plastic voorgevulde spuiten

- Bevroren voorgevulde spuiten moeten vóór gebruik volledig worden ontdooid.
  - Een verpakking van 10 voorgevulde spuiten kan bij 2 °C tot 8 °C worden ontdooid. Het kan 2 uur duren om deze te ontdooien.
  - Als alternatief kan een doos met 10 bevroren voorgevulde spuiten gedurende 60 minuten bij kamertemperatuur (maximaal 30 °C) worden ontdooid.
- Als een afzonderlijke voorgevulde spuit bij kamertemperatuur (maximaal 30 °C) buiten de doos wordt ontdooid, moet deze onmiddellijk worden gebruikt.
- Wanneer de voorgevulde spuiten naar bewaring bij 2 °C tot 8 °C worden verplaatst, moet de houdbaarheidsdatum op de doos worden bijgewerkt. Als deze bij 2 °C tot 8 °C worden ontvangen, moet worden gecontroleerd of de houdbaarheidsdatum is bijgewerkt.
- Ontdooide (eerder bevroren) voorgevulde spuiten kunnen maximaal 10 weken bij 2 °C tot 8 °C worden bewaard; de gedrukte uiterste houdbaarheidsdatum (EXP) mag niet worden overschreden. Wanneer het vaccin ontdooid is, mag het niet opnieuw worden ingevroren.
- Vóór gebruik kunnen de ontdooide voorgevulde spuiten maximaal 12 uur bij een temperatuur tussen 8 °C en 30 °C worden bewaard en bij kamerlichtcondities worden gehanteerd.
- Verwijder de tipdop door deze langzaam tegen de klok in te draaien. Niet schudden. Bevestig een naald die geschikt is voor intramusculaire injectie en dien het volledige volume toe.

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

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 microgram/dosis dispersie voor injectie in een voorgevulde spuit (glas)
Volwassenen en jongeren vanaf 12 jaar
COVID-19-mRNA-vaccin
raxtozinameran

▼Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit vaccin toegediend krijgt want er staat belangrijke informatie in voor u.
- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Comirnaty Omicron XBB.1.5 en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit middel toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe wordt dit middel bewaard?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Comirnaty Omicron XBB.1.5 en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Comirnaty Omicron XBB.1.5 is een vaccin dat wordt gebruikt om COVID-19, veroorzaakt door het coronavirus (SARS-CoV-2), te voorkomen.

Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 microgram/dosis dispersie voor injectie wordt gegeven aan volwassenen en jongeren van 12 jaar en ouder.

Het vaccin zet het immuunsysteem (de natuurlijke afweer van het lichaam) aan tot het produceren van antistoffen en bloedcellen die tegen het virus werken, waardoor bescherming wordt geboden tegen COVID-19.

Aangezien Comirnaty Omicron XBB.1.5 niet het virus zelf bevat om voor de immuniteit te zorgen, kan het bij u geen COVID-19 veroorzaken.

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

2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen?
- U bent allergisch voor de werkzame stof of voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?
Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit vaccin toegediend krijgt als u:
- ooit een ernstige allergische reactie of moeite met ademen heeft gehad na injectie van een ander

vaccin of nadat u in het verleden dit vaccin heeft gekregen
- zenuwachtig bent voor het vaccinatieproces of ooit bent flauwgevallen na een naaldprik
- een ernstige ziekte of een infectie heeft met hoge koorts. U kunt echter wel uw vaccinatie krijgen als u lichte koorts of een infectie van de bovenste luchtwegen, zoals een verkoudheid, heeft
- een bloedingsprobleem heeft, snel blauwe plekken krijgt of een geneesmiddel gebruikt dat bloedstolsels voorkomt
- een verzwakte afweer van uw lichaam heeft door een ziekte zoals een hiv-infectie, of door een geneesmiddel zoals corticosteroïde dat invloed heeft op de afweer van uw lichaam

Er is een verhoogd risico op myocarditis (ontsteking van de hartspier) en pericarditis (ontsteking van het hartzakje) na vaccinatie met Comirnaty (zie rubriek 4). Deze aandoeningen kunnen binnen enkele dagen na vaccinatie optreden en deden zich voornamelijk voor binnen 14 dagen. Ze werden vaker waargenomen na de tweede vaccinatie, en vaker bij jongens en jonge mannen. Het risico op myocarditis en pericarditis lijkt lager te zijn bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar dan bij kinderen van 12 tot en met 17 jaar. De meeste gevallen van myocarditis en pericarditis herstellen. In sommige gevallen was ondersteuning op de intensive care nodig en er zijn dodelijke gevallen voorgekomen. Na vaccinatie moet u alert zijn op tekenen van myocarditis en pericarditis, zoals kortademigheid, hartkloppingen en pijn op de borst, en onmiddellijk medische hulp inroepen indien deze optreden.

Zoals met elk vaccin is het mogelijk dat Comirnaty Omicron XBB.1.5 geen volledige bescherming biedt bij alle personen die het vaccin toegediend krijgen. Ook is het niet bekend hoelang u beschermd zult zijn.

Bij personen bij wie het afweersysteem van het lichaam minder goed werkt, is het mogelijk dat de werkzaamheid van Comirnaty Omicron XBB.1.5 minder is. Als het afweersysteem van uw lichaam minder goed werkt, is het mogelijk dat u aanvullende doses van Comirnaty Omicron XBB.1.5 krijgt. In die gevallen moet u fysieke voorzorgsmaatregelen blijven toepassen om COVID-19 te helpen vermijden. Bovendien moeten uw nauwe contacten zoals gebruikelijk gevaccineerd zijn. U moet de gepaste persoonlijke aanbevelingen met uw arts bespreken.

Kinderen
Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 microgram/dosis dispersie voor injectie wordt niet aanbevolen voor kinderen jonger dan 12 jaar.

Er zijn pediatrische formuleringen beschikbaar voor baby’s van 6 maanden en ouder en kinderen jonger dan 12 jaar. Zie voor meer informatie de bijsluiter voor andere formuleringen.

Het vaccin wordt niet aanbevolen voor baby’s jonger dan 6 maanden.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?
Gebruikt u naast Comirnaty Omicron XBB.1.5 nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan, bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken of heeft u kort geleden een ander vaccin toegediend gekregen? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Comirnaty Omicron XBB.1.5 kan op hetzelfde moment worden gegeven als een griepvaccin.

Zwangerschap en borstvoeding
Bent u zwanger of denkt u zwanger te zijn? Neem dan contact op met uw arts, verpleegkundige of apotheker voordat u dit vaccin toegediend krijgt.

Er zijn nog geen gegevens beschikbaar over het gebruik van Comirnaty Omicron XBB.1.5 tijdens de zwangerschap. Uit een grote hoeveelheid informatie over zwangere vrouwen die tijdens het tweede en derde trimester gevaccineerd zijn met het oorspronkelijk goedgekeurde Comirnaty-vaccin, blijken echter geen negatieve effecten op de zwangerschap of de pasgeboren baby. Hoewel informatie over effecten op de zwangerschap of de pasgeboren baby na vaccinatie in het eerste trimester beperkt is, is

er geen verhoogd risico op een miskraam waargenomen. Comirnaty Omicron XBB.1.5 kan tijdens de zwangerschap worden gebruikt.

Er zijn nog geen gegevens beschikbaar over het gebruik van Comirnaty Omicron XBB.1.5 tijdens borstvoeding. Er worden echter geen effecten verwacht op de pasgeborene/baby die borstvoeding krijgt. Uit gegevens over vrouwen die borstvoeding gaven na vaccinatie met het oorspronkelijk goedgekeurde Comirnaty-vaccin, blijkt er geen risico te zijn op negatieve effecten bij pasgeborenen/baby's die borstvoeding krijgen. Comirnaty Omicron XBB.1.5 kan worden toegediend tijdens de borstvoeding.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines
Sommige bijwerkingen van de vaccinatie die in rubriek 4 (Mogelijke bijwerkingen) worden genoemd, kunnen tijdelijk invloed hebben op uw rijvaardigheid of op het vermogen om machines te bedienen. Wacht tot deze bijwerkingen zijn verdwenen voordat u een voertuig bestuurt of machines bedient.

3. Hoe wordt dit middel toegediend?

Comirnaty Omicron XBB.1.5 wordt toegediend als een injectie van 0,3 ml in een spier van uw bovenarm.
U krijgt 1 injectie toegediend, ongeacht of u eerder een COVID-19-vaccin heeft gekregen.

Bent u eerder gevaccineerd met een COVID-19-vaccin? Dan mag u een dosis van Comirnaty Omicron XBB.1.5 pas ten minste 3 maanden na de meest recente dosis krijgen.

Als het afweersysteem van uw lichaam minder goed werkt, is het mogelijk dat u aanvullende doses van Comirnaty Omicron XBB.1.5 krijgt.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van Comirnaty Omicron XBB.1.5? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk vaccin kan ook Comirnaty Omicron XBB.1.5 bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen: komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers
- pijn en zwelling op de plaats van injectie
- vermoeidheid, hoofdpijn
- spierpijn, gewrichtspijn
- koude rillingen, koorts
- diarree

Sommige van deze bijwerkingen kwamen enigszins vaker voor bij jongeren van 12 tot 15 jaar dan bij volwassenen.

Vaak voorkomende bijwerkingen: komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers
- roodheid op de plaats van injectie
- misselijkheid, overgeven
- vergrote lymfeklieren (vaker waargenomen na een boosterdosis)

Soms voorkomende bijwerkingen: komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers
- zich onwel voelen, gevoel van zwakte, gebrek aan energie, slaperigheid
- pijn in de arm
- slapeloosheid
- jeuk op de plaats van injectie

- allergische reacties zoals huiduitslag of jeuk
- minder trek in eten
- duizeligheid
- heel erg veel zweten, nachtzweten

Zelden voorkomende bijwerkingen: komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers
- tijdelijk afhangend gezicht aan één zijde
- allergische reacties zoals uitslag op de huid met roze bulten en erge jeuk (netelroos) of zwelling van het gezicht

Zeer zelden voorkomende bijwerkingen: komen voor bij maximaal 1 op de 10.000 gebruikers
- ontsteking van de hartspier (myocarditis) of ontsteking van het hartzakje (pericarditis) die kan leiden tot kortademigheid, hartkloppingen of pijn op de borst

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
- ernstige allergische reactie
- uitgebreide zwelling van de arm waar het vaccin is toegediend
- zwelling van het gezicht (zwelling van het gezicht kan optreden bij patiënten die eerder huidvullers (‘fillers’) toegediend hebben gekregen)
- een huidreactie die rode vlekken of plekken op de huid veroorzaakt die eruit kunnen zien als een schietschijf met een donkerrood centrum omgeven door blekere rode ringen (erythema multiforme)
- een ongewoon gevoel in de huid, zoals een tintelend of kriebelend gevoel (paresthesie)
- minder gevoel in of gevoeligheid van met name de huid bij aanraken (hypo-esthesie)
- hevige menstruele bloedingen (de meeste gevallen bleken niet ernstig en tijdelijk van aard te zijn)

Het melden van bijwerkingen
Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe wordt dit middel bewaard?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

De volgende informatie over bewaren, uiterste houdbaarheidsdatum en gebruik en hanteren is bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en het etiket na EXP.

Bewaren bij 2 °C tot 8 °C. NIET IN DE VRIEZER BEWAREN.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Het vaccin wordt bij 2 °C tot 8 °C (alleen gekoeld) ontvangen en bewaard.

Vóór gebruik kunnen de voorgevulde spuiten maximaal 12 uur bij een temperatuur tussen 8 °C en 30 °C worden bewaard en bij kamerlichtcondities worden gehanteerd.

Gebruik dit vaccin niet als u verkleuring of vreemde deeltjes ziet.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in het mRNA-vaccin tegen COVID-19 (nucleoside-gemodificeerd) wordt raxtozinameran genoemd.
  - Elke voorgevulde spuit bevat 1 dosis van 0,3 ml met elk 30 microgram raxtozinameran.
- De andere stoffen in dit middel zijn:
  - ((4-hydroxybutyl)azaandiyl)bis(hexaan-6,1-diyl)bis(2-hexyldecanoaat) (ALC-0315)
  - 2-[(polyethyleenglycol)-2000]-N,N-ditetradecylacetamide (ALC-0159)
  - 1,2-distearoyl-sn-glycero-3-fosfocholine (DSPC)
  - cholesterol
  - trometamol
  - trometamolhydrochloride
  - sucrose
  - water voor injectie

Hoe ziet Comirnaty Omicron XBB.1.5 eruit en hoeveel zit er in een verpakking?
Het vaccin is een witte tot gebroken witte dispersie (pH: 6,9 – 7,9) geleverd in een voorgevulde spuit (spuit van type I-glas) met een zuigerstop (synthetisch broombutylrubber) en een tipdop (synthetisch broombutylrubber) zonder naald.

Verpakkingsgrootte: 10 voorgevulde spuiten

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen
BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Duitsland
Telefoon: +49 6131 9084-0
Fax: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

Fabrikanten
BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 – 19
55116 Mainz
Duitsland

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
België

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

- **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 A.E., 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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Scan de code met een mobiel toestel om de bijsluiter in verschillende talen te krijgen.

URL: www.comirnatyglobal.com

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: https://www.ema.europa.eu.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:
Comirnaty Omicron XBB.1.5 moet intramusculair worden toegediend als een enkele dosis van 0,3 ml, ongeacht de voorafgaande COVID-19-vaccinatiestatus.

Voor personen die eerder zijn gevaccineerd met een COVID-19-vaccin moet Comirnaty Omicron XBB.1.5 ten minste 3 maanden na de meest recente dosis van een COVID-19-vaccin worden toegediend.

Aan personen die ernstig immuungecompromitteerd zijn, kunnen aanvullende doses worden gegeven.

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

Instructies voor hanteren vóór gebruik
Comirnaty Omicron XBB.1.5 moet door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg worden bereid met een aseptische techniek om de steriliteit van de bereide dispersie te verzekeren.

Instructies die van toepassing zijn op voorgevulde spuiten

Glazen voorgevulde spuiten
- Vóór gebruik kunnen de voorgevulde spuiten maximaal 12 uur bij een temperatuur tussen 8 °C en 30 °C worden bewaard en bij kamerlichtcondities worden gehanteerd.
- Verwijder de tipdop door deze langzaam tegen de klok in te draaien. Niet schudden. Bevestig een naald die geschikt is voor intramusculaire injectie en dien het volledige volume toe.

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

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 microgram/dosis concentraat voor dispersie voor injectie
Kinderen van 5 tot en met 11 jaar
COVID-19-mRNA-vaccin
raxtozinameran

▼Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die uw kind eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat uw kind dit vaccin toegediend krijgt want er staat belangrijke informatie in voor uw kind.
- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met de arts, apotheker of verpleegkundige van uw kind.
- Krijgt uw kind last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt uw kind een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met de arts, apotheker of verpleegkundige van uw kind.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Comirnaty Omicron XBB.1.5 en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag uw kind dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit middel toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe wordt dit middel bewaard?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Comirnaty Omicron XBB.1.5 en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Comirnaty Omicron XBB.1.5 is een vaccin dat wordt gebruikt om COVID-19, veroorzaakt door het coronavirus (SARS-CoV-2), te voorkomen.

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 microgram/dosis concentraat voor dispersie voor injectie wordt gegeven aan kinderen van 5 tot en met 11 jaar.

Het vaccin zet het immuunsysteem (de natuurlijke afweer van het lichaam) aan tot het produceren van antistoffen en bloedcellen die tegen het virus werken, waardoor bescherming wordt geboden tegen COVID-19.

Aangezien Comirnaty Omicron XBB.1.5 niet het virus zelf bevat om voor de immuniteit te zorgen, kan het bij uw kind geen COVID-19 veroorzaken.

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

2. Wanneer mag uw kind dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag uw kind dit middel niet toegediend krijgen?
- Uw kind is allergisch voor de werkzame stof of voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?
Neem contact op met de arts, apotheker of verpleegkundige van uw kind voordat uw kind dit vaccin toegediend krijgt als uw kind:

- ooit een ernstige allergische reactie of moeite met ademen heeft gehad na injectie van een ander vaccin of nadat uw kind in het verleden dit vaccin heeft gekregen
- zenuwachtig is voor het vaccinatieproces of ooit is flauwgevallen na een naaldprik
- een ernstige ziekte of een infectie heeft met hoge koorts. Uw kind kan echter wel de vaccinatie krijgen als hij/zij lichte koorts of een infectie van de bovenste luchtwegen, zoals een verkoudheid, heeft
- een bloedingsprobleem heeft, snel blauwe plekken krijgt of een geneesmiddel gebruikt dat bloedstolsels voorkomt
- een verzwakte afweer van het lichaam heeft door een ziekte zoals een hiv-infectie, of door een geneesmiddel zoals corticosteroïde dat invloed heeft op de afweer van het lichaam

Er is een verhoogd risico op myocarditis (ontsteking van de hartspier) en pericarditis (ontsteking van het hartzakje) na vaccinatie met Comirnaty (zie rubriek 4). Deze aandoeningen kunnen binnen enkele dagen na vaccinatie optreden en deden zich voornamelijk voor binnen 14 dagen. Ze werden vaker waargenomen na de tweede vaccinatie, en vaker bij jongens en jonge mannen. Het risico op myocarditis en pericarditis lijkt lager te zijn bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar dan bij kinderen van 12 tot en met 17 jaar. De meeste gevallen van myocarditis en pericarditis herstellen. In sommige gevallen was ondersteuning op de intensive care nodig en er zijn dodelijke gevallen voorgekomen. Na vaccinatie moet u alert zijn op tekenen van myocarditis en pericarditis, zoals kortademigheid, hartkloppingen en pijn op de borst, en onmiddellijk medische hulp inroepen indien deze optreden.

Zoals met elk vaccin is het mogelijk dat Comirnaty Omicron XBB.1.5 geen volledige bescherming biedt bij alle personen die het vaccin toegediend krijgen. Ook is het niet bekend hoelang uw kind beschermd zal zijn.

Bij personen bij wie het afweersysteem van het lichaam minder goed werkt, is het mogelijk dat de werkzaamheid van Comirnaty Omicron XBB.1.5 minder is. Als het afweersysteem van het lichaam van uw kind minder goed werkt, is het mogelijk dat hij/zij aanvullende doses van Comirnaty Omicron XBB.1.5 krijgt. In die gevallen moet uw kind fysieke voorzorgsmaatregelen blijven toepassen om COVID-19 te helpen vermijden. Bovendien moeten nauwe contacten van uw kind zoals gebruikelijk gevaccineerd zijn. U moet de gepaste persoonlijke aanbevelingen met de arts van uw kind bespreken.

Kinderen
Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 microgram/dosis concentraat voor dispersie voor injectie wordt niet aanbevolen voor kinderen jonger dan 5 jaar.

Er zijn pediatrische formuleringen beschikbaar voor baby’s en kinderen van 6 maanden tot en met 4 jaar oud. Zie voor meer informatie de bijsluiter voor andere formuleringen.

Het vaccin wordt niet aanbevolen voor baby’s jonger dan 6 maanden.

Gebruikt uw kind nog andere geneesmiddelen?
Gebruikt uw kind naast Comirnaty Omicron XBB.1.5 nog andere geneesmiddelen, heeft uw kind dat kort geleden gedaan, bestaat de mogelijkheid dat uw kind binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken of heeft uw kind kort geleden een ander vaccin toegediend gekregen? Vertel dat dan de arts of apotheker van uw kind.

Zwangerschap en borstvoeding
Is uw kind zwanger? Neem dan contact op met de arts, verpleegkundige of apotheker van uw kind voordat uw kind dit vaccin toegediend krijgt.

Er zijn nog geen gegevens beschikbaar over het gebruik van Comirnaty Omicron XBB.1.5 tijdens de zwangerschap. Uit een grote hoeveelheid informatie over zwangere vrouwen die tijdens het tweede en

derde trimester gevaccineerd zijn met het oorspronkelijk goedgekeurde Comirnaty-vaccin, blijken echter geen negatieve effecten op de zwangerschap of de pasgeboren baby. Hoewel informatie over effecten op de zwangerschap of de pasgeboren baby na vaccinatie in het eerste trimester beperkt is, is er geen verhoogd risico op een miskraam waargenomen. Comirnaty Omicron XBB.1.5 kan tijdens de zwangerschap worden gebruikt.

Er zijn nog geen gegevens beschikbaar over het gebruik van Comirnaty Omicron XBB.1.5 tijdens borstvoeding. Er worden echter geen effecten verwacht op de pasgeborene/baby die borstvoeding krijgt. Uit gegevens over vrouwen die borstvoeding gaven na vaccinatie met het oorspronkelijk goedgekeurde Comirnaty-vaccin, blijkt er geen risico te zijn op negatieve effecten bij pasgeborenen/baby's die borstvoeding krijgen. Comirnaty Omicron XBB.1.5 kan worden toegediend tijdens de borstvoeding.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines
Sommige bijwerkingen van de vaccinatie die in rubriek 4 (Mogelijke bijwerkingen) worden genoemd, kunnen tijdelijk invloed hebben op het vermogen van uw kind om machines te bedienen of het uitvoeren van activiteiten zoals fietsen. Wacht tot deze bijwerkingen zijn verdwenen alvorens activiteiten te hervatten waarbij de volledige aandacht van uw kind nodig is.

3. Hoe wordt dit middel toegediend?

Comirnaty Omicron XBB.1.5 wordt na verdunning toegediend als een injectie van 0,2 ml in een spier van de bovenarm van uw kind.

Uw kind krijgt 1 injectie toegediend, ongeacht of hij/zij eerder een COVID-19-vaccin heeft gekregen.

Is uw kind eerder gevaccineerd met een COVID-19-vaccin? Dan mag hij/zij een dosis van Comirnaty Omicron XBB.1.5 pas ten minste 3 maanden na de meest recente dosis krijgen.

Als het afweersysteem van het lichaam van uw kind minder goed werkt, is het mogelijk dat hij/zij aanvullende doses van Comirnaty Omicron XBB.1.5 krijgt.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van Comirnaty Omicron XBB.1.5? Neem dan contact op met de arts, apotheker of verpleegkundige van uw kind.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk vaccin kan ook Comirnaty Omicron XBB.1.5 bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen: komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers
- pijn en zwelling op de plaats van injectie
- vermoeidheid, hoofdpijn
- spierpijn, gewrichtspijn
- koude rillingen, koorts
- diarree

Vaak voorkomende bijwerkingen: komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers
- misselijkheid, overgeven
- roodheid op de plaats van injectie ('zeer vaak' voor 5 tot en met 11 jaar)
- vergrote lymfeklieren (vaker waargenomen na een boosterdosis)

Soms voorkomende bijwerkingen: komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers
- zich onwel voelen, gevoel van zwakte, gebrek aan energie, slaperigheid

- pijn in de arm
- slapeloosheid
- jeuk op de plaats van injectie
- allergische reacties zoals huiduitslag of jeuk
- minder trek in eten
- duizeligheid
- heel erg veel zweten, nachtzweten

Zelden voorkomende bijwerkingen: komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers
- tijdelijk afhangend gezicht aan één zijde
- allergische reacties zoals uitslag op de huid met roze bulten en erge jeuk (netelroos) of zwelling van het gezicht

Zeer zelden voorkomende bijwerkingen: komen voor bij maximaal 1 op de 10.000 gebruikers
- ontsteking van de hartspier (myocarditis) of ontsteking van het hartzakje (pericarditis) die kan leiden tot kortademigheid, hartkloppingen of pijn op de borst

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
- ernstige allergische reactie
- uitgebreide zwelling van de arm waar het vaccin is toegediend
- zwelling van het gezicht (zwelling van het gezicht kan optreden bij patiënten die eerder huidvullers (‘fillers’) toegediend hebben gekregen)
- een huidreactie die rode vlekken of plekken op de huid veroorzaakt die eruit kunnen zien als een schietschijf met een donkerrood centrum omgeven door blekere rode ringen (erythema multiforme)
- een ongewoon gevoel in de huid, zoals een tintelend of kriebelend gevoel (paresthesie)
- minder gevoel in of gevoeligheid van met name de huid bij aanraken (hypo-esthesie)
- hevige menstruele bloedingen (de meeste gevallen bleken niet ernstig en tijdelijk van aard te zijn)

Het melden van bijwerkingen
Krijgt uw kind last van bijwerkingen, neem dan contact op met de arts, apotheker of verpleegkundige van uw kind. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe wordt dit middel bewaard?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

De volgende informatie over bewaren, uiterste houdbaarheidsdatum en gebruik en hanteren is bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en het etiket na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

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

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Het vaccin wordt bevroren bij -90 °C tot -60 °C ontvangen. Bevroren vaccin kan na ontvangst bij -90 °C tot -60 °C of bij 2 °C tot 8 °C worden bewaard.

Wanneer het vaccin bevroren bij -90 °C tot -60 °C wordt bewaard, kunnen verpakkingen met 10 injectieflacons gedurende 4 uur worden ontdooid bij 2 °C tot 8 °C of kunnen afzonderlijke injectieflacons gedurende 30 minuten worden ontdooid bij kamertemperatuur (maximaal 30 °C).

Ontdooide (eerder bevroren) injectieflacons: Na verwijdering uit de vriezer kan de ongeopende injectieflacon gekoeld bij 2 °C tot 8 °C worden bewaard en getransporteerd gedurende maximaal 10 weken; de gedrukte uiterste houdbaarheidsdatum (EXP) mag niet worden overschreden. Op de omdoos moet de nieuwe uiterste houdbaarheidsdatum bij 2 °C tot 8 °C worden genoteerd. Na ontdooien mag het vaccin niet opnieuw worden ingevroren.

Vóór gebruik kunnen de ongeopende injectieflacons maximaal 12 uur bij een temperatuur tussen 8 °C en 30 °C worden bewaard.

Ontdooide injectieflacons kunnen bij kamerlichtcondities worden gehanteerd.

Na verdunning moet het vaccin worden bewaard bij 2 °C tot 30 °C en binnen 12 uur worden gebruikt, inclusief een transporttijd van maximaal 6 uur. Ongebruikt vaccin moet worden weggegooid.

Gebruik dit vaccin niet als u verkleuring of vreemde deeltjes in de verdunning ziet.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?
- De werkzame stof in het mRNA-vaccin tegen COVID-19 (nucleoside-gemodificeerd) wordt raxtozinameran genoemd. Na verdunning bevat de injectieflacon 10 doses van 0,2 ml met elk 10 microgram raxtozinameran.
- De andere stoffen in dit middel zijn:
  - ((4-hydroxybutyl)azaandiyl)bis(hexaan-6,1-diyl)bis(2-hexyldecanoaat) (ALC-0315)
  - 2-[(polyethyleenglycol)-2000]-N,N-ditetradecylacetamide (ALC-0159)
  - 1,2-distearoyl-sn-glycero-3-fosfocholine (DSPC)
  - cholesterol
  - trometamol
  - trometamolhydrochloride
  - sucrose
  - water voor injectie

Hoe ziet Comirnaty Omicron XBB.1.5 eruit en hoeveel zit er in een verpakking?
Het vaccin is een witte tot gebroken witte dispersie (pH: 6,9 - 7,9) geleverd in een heldere injectieflacon voor meervoudige dosering (type I-glas) van 2 ml, met een rubberen stop en een oranje plastic flip-offdop met aluminium verzegeling. Elke injectieflacon bevat 10 doses.

Verpakkingsgrootte: 10 injectieflacons

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen
BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Duitsland
Telefoon: +49 6131 9084-0
Fax: +49 6131 9084-2121

service@biontech.de

Fabrikanten
BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 - 19
55116 Mainz
Duitsland

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
België

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

- **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 A.E., 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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Scan de code met een mobiel toestel om de bijsluiter in verschillende talen te krijgen.

URL: www.comirnatyglobal.com

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: https://www.ema.europa.eu.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:
Na verdunning moet Comirnaty Omicron XBB.1.5 intramusculair worden toegediend als een enkele dosis van 0,2 ml, ongeacht de voorafgaande COVID-19-vaccinatiestatus.

Voor personen die eerder zijn gevaccineerd met een COVID-19-vaccin moet Comirnaty Omicron XBB.1.5 ten minste 3 maanden na de meest recente dosis van een COVID-19-vaccin worden toegediend.

Bij personen die ernstig immuungecompromitteerd zijn, kunnen aanvullende doses worden gegeven.

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

Instructies voor hanteren vóór gebruik
Comirnaty Omicron XBB.1.5 moet door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg worden bereid met een aseptische techniek om de steriliteit van de bereide dispersie te verzekeren.

- **Controleer** of de injectieflacon een **oranje plastic dop** heeft en of de **productnaam Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 microgram/dosis concentraat voor dispersie voor injectie** is (kinderen van 5 tot en met 11 jaar).
- Als de injectieflacon een andere productnaam vermeldt op het etiket, raadpleeg dan de Samenvatting van de productkenmerken voor die formulering.
- Als de injectieflacon bevroren wordt bewaard, moet de inhoud vóór gebruik worden ontdooid. Breng bevroren injectieflacons over naar een omgeving van 2 °C tot 8 °C om te ontdooien; het kan 4 uur duren om een verpakking met 10 injectieflacons te ontdooien. Zorg ervoor dat de injectieflacons vóór gebruik volledig zijn ontdooid.
- Wanneer de injectieflacons naar bewaring bij 2 °C tot 8 °C worden verplaatst, moet de houdbaarheidsdatum op de doos worden bijgewerkt.
- Ongeopende injectieflacons kunnen **maximaal 10 weken bij 2 °C tot 8 °C worden bewaard**; de gedrukte uiterste houdbaarheidsdatum (EXP) mag niet worden overschreden.
- Als alternatief kunnen afzonderlijke, bevroren injectieflacons gedurende 30 minuten bij temperaturen tot 30 °C worden ontdooid.
- Vóór gebruik kan de ongeopende injectieflacon maximaal 12 uur bij een temperatuur tot 30 °C worden bewaard. Ontdooide injectieflacons kunnen bij kamerlichtcondities worden gehanteerd.

Verdunnen

- Laat de ontdooide injectieflacon op kamertemperatuur komen en keer de injectieflacon voorafgaand aan verdunning voorzichtig 10 maal om. Niet schudden.
- Vóór verdunning kan de ontdooide dispersie witte tot gebroken witte, ondoorzichtige, amorfe deeltjes bevatten.

- Verdun het ontdooide vaccin in zijn oorspronkelijke injectieflacon met **1,3 ml natriumchlorideoplossing (9 mg/ml; 0,9%) voor injectie** met behulp van een naald van 21 gauge of dunner en aseptische technieken.
- Maak, alvorens de naald te verwijderen uit de stop van de injectieflacon, de druk in de injectieflacon gelijk door 1,3 ml lucht op te trekken in de lege spuit voor verdunningsmiddel.
- Keer de verdunde dispersie voorzichtig 10 maal om. Niet schudden.
- Het verdunde vaccin moet een witte tot gebroken witte dispersie zijn waarin geen deeltjes zichtbaar zijn. Gebruik het verdunde vaccin niet als er vreemde deeltjes aanwezig zijn of als er sprake is van verkleuring.
- Noteer na verdunning op de injectieflacons de **betreffende datum en het betreffende tijdstip voor weggooien**.
- Bewaar ze **na verdunning** bij 2 °C tot 30 °C en gebruik ze binnen **12 uur**.
- Vries de verdunde dispersie niet in en schud er niet mee. Laat de verdunde dispersie, indien gekoeld, vóór gebruik op kamertemperatuur komen.

Bereiden van doses van 0,2 ml
- Na verdunning bevat de injectieflacon 2,6 ml, waaruit 10 doses van 0,2 ml kunnen worden opgetrokken.
- Reinig op aseptische wijze de stop van de injectieflacon met een antiseptisch doekje voor eenmalig gebruik.
- Trek 0,2 ml Comirnaty Omicron XBB.1.5 op voor kinderen van 5 tot en met 11 jaar. Gebruik **spuiten en/of naalden met een kleine dode ruimte** om 10 doses uit een enkele injectieflacon te kunnen optrekken. De dode ruimte van de combinatie van spuit en naald mag maximaal 35 microliter zijn. Als standaardspuiten en -naalden worden gebruikt, is er mogelijk niet voldoende volume om tien doses uit een enkele injectieflacon op te trekken.
- Elke dosis moet 0,2 ml vaccin bevatten.
- Gooi de injectieflacon en het overblijvende volume weg als de hoeveelheid vaccin die in de injectieflacon overblijft, geen volledige dosis van 0,2 ml kan opleveren.
- Gooi ongebruikt vaccin binnen 12 uur na verdunning weg.

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

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 microgram/dosis dispersie voor injectie
Kinderen van 5 tot en met 11 jaar
COVID-19-mRNA-vaccin
raxtozinameran

▼Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die uw kind eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat uw kind dit vaccin toegediend krijgt want er staat belangrijke informatie in voor uw kind.
- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met de arts, apotheker of verpleegkundige van uw kind.
- Krijgt uw kind last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt uw kind een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met de arts, apotheker of verpleegkundige van uw kind.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Comirnaty Omicron XBB.1.5 en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag uw kind dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit middel toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe wordt dit middel bewaard?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Comirnaty Omicron XBB.1.5 en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Comirnaty Omicron XBB.1.5 is een vaccin dat wordt gebruikt om COVID-19, veroorzaakt door SARS-CoV-2, te voorkomen.

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 microgram/dosis dispersie voor injectie wordt gegeven aan kinderen van 5 tot en met 11 jaar.

Het vaccin zet het immuunsysteem (de natuurlijke afweer van het lichaam) aan tot het produceren van antistoffen en bloedcellen die tegen het virus werken, waardoor bescherming wordt geboden tegen COVID-19.

Aangezien Comirnaty Omicron XBB.1.5 niet het virus zelf bevat om voor de immuniteit te zorgen, kan het bij uw kind geen COVID-19 veroorzaken.

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

2. Wanneer mag uw kind dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag uw kind dit middel niet toegediend krijgen?
- Uw kind is allergisch voor de werkzame stof of voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?
Neem contact op met de arts, apotheker of verpleegkundige van uw kind voordat uw kind dit vaccin toegediend krijgt als uw kind:

- ooit een ernstige allergische reactie of moeite met ademen heeft gehad na injectie van een ander vaccin of nadat uw kind in het verleden dit vaccin heeft gekregen
- zenuwachtig is voor het vaccinatieproces of ooit is flauwgevallen na een naaldprik
- een ernstige ziekte of een infectie heeft met hoge koorts. Uw kind kan echter wel de vaccinatie krijgen als hij/zij lichte koorts of een infectie van de bovenste luchtwegen, zoals een verkoudheid, heeft
- een bloedingsprobleem heeft, snel blauwe plekken krijgt of een geneesmiddel gebruikt dat bloedstolsels voorkomt
- een verzwakte afweer van het lichaam heeft door een ziekte zoals een hiv-infectie, of door een geneesmiddel zoals corticosteroïde dat invloed heeft op de afweer van het lichaam

Er is een verhoogd risico op myocarditis (ontsteking van de hartspier) en pericarditis (ontsteking van het hartzakje) na vaccinatie met Comirnaty (zie rubriek 4). Deze aandoeningen kunnen binnen enkele dagen na vaccinatie optreden en deden zich voornamelijk voor binnen 14 dagen. Ze werden vaker waargenomen na de tweede vaccinatie, en vaker bij jongens en jonge mannen. Het risico op myocarditis en pericarditis lijkt lager te zijn bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar dan bij kinderen van 12 tot en met 17 jaar. De meeste gevallen van myocarditis en pericarditis herstellen. In sommige gevallen was ondersteuning op de intensive care nodig en er zijn dodelijke gevallen voorgekomen. Na vaccinatie moet u alert zijn op tekenen van myocarditis en pericarditis, zoals kortademigheid, hartkloppingen en pijn op de borst, en onmiddellijk medische hulp inroepen indien deze optreden.

Zoals met elk vaccin is het mogelijk dat Comirnaty Omicron XBB.1.5 geen volledige bescherming biedt bij alle personen die het vaccin toegediend krijgen. Ook is het niet bekend hoelang uw kind beschermd zal zijn.

Bij personen bij wie het afweersysteem van het lichaam minder goed werkt, is het mogelijk dat de werkzaamheid van Comirnaty Omicron XBB.1.5 minder is. Als het afweersysteem van het lichaam van uw kind minder goed werkt, is het mogelijk dat hij/zij aanvullende doses van Comirnaty Omicron XBB.1.5 krijgt. In die gevallen moet uw kind fysieke voorzorgsmaatregelen blijven toepassen om COVID-19 te helpen vermijden. Bovendien moeten nauwe contacten van uw kind zoals gebruikelijk gevaccineerd zijn. U moet de gepaste persoonlijke aanbevelingen met de arts van uw kind bespreken.

Kinderen
Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 microgram/dosis dispersie voor injectie wordt niet aanbevolen voor kinderen jonger dan 5 jaar.

Er zijn pediatrische formuleringen beschikbaar voor baby’s en kinderen van 6 maanden tot en met 4 jaar. Zie voor meer informatie de bijsluiter voor andere formuleringen.

Het vaccin wordt niet aanbevolen voor baby’s jonger dan 6 maanden.

Gebruikt uw kind nog andere geneesmiddelen?
Gebruikt uw kind naast Comirnaty Omicron XBB.1.5 nog andere geneesmiddelen, heeft uw kind dat kort geleden gedaan, bestaat de mogelijkheid dat uw kind binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken of heeft uw kind kort geleden een ander vaccin toegediend gekregen? Vertel dat dan de arts of apotheker van uw kind.

Zwangerschap en borstvoeding
Is uw kind zwanger? Neem dan contact op met de arts, verpleegkundige of apotheker van uw kind voordat uw kind dit vaccin toegediend krijgt.

Er zijn nog geen gegevens beschikbaar over het gebruik van Comirnaty Omicron XBB.1.5 tijdens de zwangerschap. Uit een grote hoeveelheid informatie over zwangere vrouwen die tijdens het tweede en

derde trimester gevaccineerd zijn met het oorspronkelijk goedgekeurde Comirnaty-vaccin, blijken echter geen negatieve effecten op de zwangerschap of de pasgeboren baby. Hoewel informatie over effecten op de zwangerschap of de pasgeboren baby na vaccinatie in het eerste trimester beperkt is, is er geen verhoogd risico op een miskraam waargenomen. Comirnaty Omicron XBB.1.5 kan tijdens de zwangerschap worden gebruikt.

Er zijn nog geen gegevens beschikbaar over het gebruik van Comirnaty Omicron XBB.1.5 tijdens borstvoeding. Er worden echter geen effecten verwacht op de pasgeborene/baby die borstvoeding krijgt. Uit gegevens over vrouwen die borstvoeding gaven na vaccinatie met het oorspronkelijk goedgekeurde Comirnaty-vaccin, blijkt er geen risico te zijn op negatieve effecten bij pasgeborenen/baby's die borstvoeding krijgen. Comirnaty Omicron XBB.1.5 kan worden toegediend tijdens de borstvoeding.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines
Sommige bijwerkingen van de vaccinatie die in rubriek 4 (Mogelijke bijwerkingen) worden genoemd, kunnen tijdelijk invloed hebben op het vermogen van uw kind om machines te bedienen of het uitvoeren van activiteiten zoals fietsen. Wacht tot deze bijwerkingen zijn verdwenen alvorens activiteiten te hervatten waarbij de volledige aandacht van uw kind nodig is.

3. Hoe wordt dit middel toegediend?

Comirnaty Omicron XBB.1.5 wordt toegediend als een injectie van 0,3 ml in een spier van de bovenarm van uw kind.

Uw kind krijgt 1 injectie toegediend, ongeacht of hij/zij eerder een COVID-19-vaccin heeft gekregen.

Is uw kind eerder gevaccineerd met een COVID-19-vaccin? Dan mag hij/zij een dosis van Comirnaty Omicron XBB.1.5 pas ten minste 3 maanden na de meest recente dosis krijgen.

Als het afweersysteem van het lichaam van uw kind minder goed werkt, is het mogelijk dat hij/zij aanvullende doses van Comirnaty Omicron XBB.1.5 krijgt.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van Comirnaty Omicron XBB.1.5? Neem dan contact op met de arts, apotheker of verpleegkundige van uw kind.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk vaccin kan ook Comirnaty Omicron XBB.1.5 bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen: komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers
- pijn en zwelling op de plaats van injectie
- vermoeidheid, hoofdpijn
- spierpijn, gewrichtspijn
- koude rillingen, koorts
- diarree

Vaak voorkomende bijwerkingen: komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers
- misselijkheid, overgeven
- roodheid op de plaats van injectie ('zeer vaak' voor 5 tot en met 11 jaar)
- vergrote lymfeklieren (vaker waargenomen na een boosterdosis)

Soms voorkomende bijwerkingen: komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers
- zich onwel voelen, gevoel van zwakte, gebrek aan energie, slaperigheid

- pijn in de arm
- slapeloosheid
- jeuk op de plaats van injectie
- allergische reacties zoals huiduitslag of jeuk
- minder trek in eten
- duizeligheid
- heel erg veel zweten, nachtzweten

Zelden voorkomende bijwerkingen: komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers
- tijdelijk afhangend gezicht aan één zijde
- allergische reacties zoals uitslag op de huid met roze bulten en erge jeuk (netelroos) of zwelling van het gezicht

Zeer zelden voorkomende bijwerkingen: komen voor bij maximaal 1 op de 10.000 gebruikers
- ontsteking van de hartspier (myocarditis) of ontsteking van het hartzakje (pericarditis) die kan leiden tot kortademigheid, hartkloppingen of pijn op de borst

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
- ernstige allergische reactie
- uitgebreide zwelling van de arm waar het vaccin is toegediend
- zwelling van het gezicht (zwelling van het gezicht kan optreden bij patiënten die eerder huidvullers (‘fillers’) toegediend hebben gekregen)
- een huidreactie die rode vlekken of plekken op de huid veroorzaakt die eruit kunnen zien als een schietschijf met een donkerrood centrum omgeven door blekere rode ringen (erythema multiforme)
- een ongewoon gevoel in de huid, zoals een tintelend of kriebelend gevoel (paresthesie)
- minder gevoel in of gevoeligheid van met name de huid bij aanraken (hypo-esthesie)
- hevige menstruele bloedingen (de meeste gevallen bleken niet ernstig en tijdelijk van aard te zijn)

Het melden van bijwerkingen
Krijgt uw kind last van bijwerkingen, neem dan contact op met de arts, apotheker of verpleegkundige van uw kind. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe wordt dit middel bewaard?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

De volgende informatie over bewaren, uiterste houdbaarheidsdatum en gebruik en hanteren is bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en het etiket na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

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

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Het vaccin wordt bevroren bij -90 °C tot -60 °C ontvangen. Bevroren vaccin kan na ontvangst bij -90 °C tot -60 °C of bij 2 °C tot 8 °C worden bewaard.

Injectieflacons voor eenmalige dosering: Wanneer het vaccin bevroren bij -90 °C tot -60 °C wordt bewaard, kunnen verpakkingen met 10 injectieflacons voor eenmalige dosering gedurende 2 uur worden ontdooid bij 2 °C tot 8 °C of kunnen afzonderlijke injectieflacons gedurende 30 minuten worden ontdooid bij kamertemperatuur (maximaal 30 °C).

Injectieflacons voor meervoudige dosering: Wanneer het vaccin bevroren bij -90 °C tot -60 °C wordt bewaard, kunnen verpakkingen met 10 injectieflacons gedurende 6 uur worden ontdooid bij 2 °C tot 8 °C of kunnen afzonderlijke injectieflacons gedurende 30 minuten worden ontdooid bij kamertemperatuur (maximaal 30 °C).

Ontdooide (eerder bevroren) injectieflacons: Na verwijdering uit de vriezer kan de ongeopende injectieflacon gekoeld bij 2 °C tot 8 °C worden bewaard en getransporteerd gedurende maximaal 10 weken; de gedrukte uiterste houdbaarheidsdatum (EXP) mag niet worden overschreden. Op de omdoos moet de nieuwe uiterste houdbaarheidsdatum bij 2 °C tot 8 °C worden genoteerd. Na ontdooien mag het vaccin niet opnieuw worden ingevroren.

Vóór gebruik kunnen de ongeopende injectieflacons maximaal 12 uur bij een temperatuur tussen 8 °C en 30 °C worden bewaard.
Ontdooide injectieflacons kunnen bij kamerlichtcondities worden gehanteerd.

Geopende injectieflacons: Nadat de injectieflacon voor het eerst is aangeprikt, moet het vaccin worden bewaard bij 2 °C tot 30 °C en binnen 12 uur worden gebruikt, inclusief een transporttijd van maximaal 6 uur. Ongebruikt vaccin moet worden weggegooid.

Gebruik dit vaccin niet als u verkleuring of vreemde deeltjes ziet.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?
- De werkzame stof in het mRNA-vaccin tegen COVID-19 (nucleoside-gemodificeerd) wordt raxtozinameran genoemd.
  - Een injectieflacon voor eenmalige dosering bevat 1 dosis van 0,3 ml met 10 microgram raxtozinameran per dosis.
  - Een injectieflacon voor meervoudige dosering bevat 6 doses van 0,3 ml met 10 microgram raxtozinameran per dosis.
- De andere stoffen in dit middel zijn:
  - ((4-hydroxybutyl)azaandiyl)bis(hexaan-6,1-diyl)bis(2-hexyldecanoaat) (ALC-0315)
  - 2-[(polyethyleenglycol)-2000]-N,N-ditetradecylacetamide (ALC-0159)
  - 1,2-distearoyl-sn-glycero-3-fosfocholine (DSPC)
  - cholesterol
  - trometamol
  - trometamolhydrochloride
  - sucrose
  - water voor injectie

Hoe ziet Comirnaty Omicron XBB.1.5 eruit en hoeveel zit er in een verpakking?
Het vaccin is een heldere tot enigszins melkachtige dispersie (pH: 6,9 - 7,9) geleverd in:
- Ofwel een heldere injectieflacon voor eenmalige dosering (type I-glas) van 2 ml, met een rubberen stop en een blauwe plastic flip-offdop met aluminium verzegeling. Een injectieflacon bevat 1 dosis.

- Of een heldere injectieflacon voor meervoudige dosering (type I-glas) van 2 ml, met een rubberen stop en een blauwe plastic flip-offdop met aluminium verzegeling. Elke injectieflacon bevat 6 doses.

Verpakkingsgrootte van injectieflacons voor eenmalige dosering: 10 injectieflacons
Verpakkingsgrootte van injectieflacons voor meervoudige dosering: 10 injectieflacons
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen
BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Duitsland
Telefoon: +49 6131 9084-0
Fax: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

Fabrikanten
BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 - 19
55116 Mainz
Duitsland

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
België

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:
- **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 A.E., 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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Scan de code met een mobiel toestel om de bijsluiter in verschillende talen te krijgen.

URL: www.comirnatyglobal.com

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: https://www.ema.europa.eu.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:
Comirnaty Omicron XBB.1.5 wordt intramusculair toegediend als een enkele dosis van 0,3 ml, ongeacht de voorafgaande COVID-19-vaccinatiestatus

Voor personen die eerder zijn gevaccineerd met een COVID-19-vaccin moet Comirnaty Omicron XBB.1.5 ten minste 3 maanden na de meest recente dosis van een COVID-19-vaccin worden toegediend.

Bij personen die ernstig immuungecompromitteerd zijn, kunnen aanvullende doses worden gegeven.

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

Instructies voor hanteren vóór gebruik
Comirnaty Omicron XBB.1.5 moet door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg worden bereid met een aseptische techniek om de steriliteit van de bereide dispersie te verzekeren.

- **Controleer** of de injectieflacon **een blauwe plastic dop** heeft en of de **productnaam Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 microgram/dosis dispersie voor injectie** is (kinderen van 5 tot en met 11 jaar).
- Als de injectieflacon een andere productnaam vermeldt op het etiket, raadpleeg dan de Samenvatting van de productkenmerken voor die formulering.
- Als de injectieflacon bevroren wordt bewaard, moet de inhoud vóór gebruik worden ontdooid. Breng bevroren injectieflacons over naar een omgeving van 2 °C tot 8 °C om te ontdooien. Zorg ervoor dat de injectieflacons vóór gebruik volledig zijn ontdooid.
  - Injectieflacons voor eenmalige dosering: het kan 2 uur duren om een verpakking met 10 injectieflacons voor eenmalige dosering te ontdooien.
  - Injectieflacons voor meervoudige dosering: het kan 6 uur duren om een verpakking met 10 injectieflacons voor meervoudige dosering te ontdooien.
- Wanneer de injectieflacons naar bewaring bij 2 °C tot 8 °C worden verplaatst, moet de houdbaarheidsdatum op de doos worden bijgewerkt.
- Ongeopende injectieflacons kunnen **maximaal 10 weken bij 2 °C tot 8 °C worden bewaard**; de gedrukte uiterste houdbaarheidsdatum (EXP) mag niet worden overschreden.

- Als alternatief kunnen afzonderlijke bevroren injectieflacons gedurende 30 minuten bij temperaturen tot 30 °C worden ontdooid.
- Vóór gebruik kan de ongeopende injectieflacon maximaal 12 uur bij een temperatuur tot 30 °C worden bewaard. Ontdooide injectieflacons kunnen bij kamerlichtcondities worden gehanteerd.

Bereiden van doses van 0,3 ml

- Meng voorzichtig door de injectieflacons vóór gebruik 10 maal om te keren. Niet schudden.
- Vóór het mengen kan de ontdooide dispersie witte of gebroken witte, ondoorzichtige, amorfe deeltjes bevatten.
- Na het mengen moet het vaccin een heldere tot enigszins melkachtige dispersie zijn waarin geen deeltjes zichtbaar zijn. Gebruik het vaccin niet als er vreemde deeltjes aanwezig zijn of als er sprake is van verkleuring.
- Controleer of de injectieflacon een injectieflacon voor eenmalige dosering of een injectieflacon voor meervoudige dosering is en volg de onderstaande, van toepassing zijnde instructies voor hanteren:
  - Injectieflacons voor eenmalige dosering
    - Trek één vaccindosis van 0,3 ml op.
    - Gooi de injectieflacon en het overblijvende volume weg.
  - Injectieflacons voor meervoudige dosering
    - Injectieflacons voor meervoudige dosering bevatten 6 doses van elk 0,3 ml.
    - Reinig op aseptische wijze de stop van de injectieflacon met een antiseptisch doekje voor eenmalig gebruik.
    - Trek 0,3 ml Comirnaty Omicron XBB.1.5 voor kinderen van 5 tot en met 11 jaar op.

  Gebruik **spuiten en/of naalden met een kleine dode ruimte** om 6 doses uit een enkele injectieflacon te kunnen optrekken. De dode ruimte van de combinatie van spuit en naald mag maximaal 35 microliter zijn. Als standaardspuiten en -naalden worden gebruikt, is er mogelijk niet voldoende volume om een zesde dosis uit een enkele injectieflacon op te trekken.
- Elke dosis moet 0,3 ml vaccin bevatten.
- Gooi de injectieflacon en het overblijvende volume weg als de hoeveelheid vaccin die in de injectieflacon overblijft, geen volledige dosis van 0,3 ml kan opleveren.
- Noteer de betreffende datum/het betreffende tijdstip op de injectieflacon. Gooi ongebruikt vaccin 12 uur nadat de injectieflacon voor het eerst is aangeprikt, weg.

Verwijderen

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

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 microgram/dosis concentraat voor dispersie voor injectie
Baby's en kinderen van 6 maanden tot en met 4 jaar
COVID-19-mRNA-vaccin
raxtozinameran

▼Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die uw kind eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat uw kind dit vaccin toegediend krijgt want er staat belangrijke informatie in voor uw kind.
- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met de arts, apotheker of verpleegkundige van uw kind.
- Krijgt uw kind last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt uw kind een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met de arts, apotheker of verpleegkundige van uw kind.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Comirnaty Omicron XBB.1.5 en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag uw kind dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit middel toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe wordt dit middel bewaard?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Comirnaty Omicron XBB.1.5 en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Comirnaty Omicron XBB.1.5 is een vaccin dat wordt gebruikt om COVID-19, veroorzaakt door het coronavirus (SARS-CoV-2), te voorkomen.

Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 microgram/dosis concentraat voor dispersie voor injectie wordt gegeven aan baby's en kinderen van 6 maanden tot en met 4 jaar.

Het vaccin zet het immuunsysteem (de natuurlijke afweer van het lichaam) aan tot het produceren van antistoffen en bloedcellen die tegen het virus werken, waardoor bescherming wordt geboden tegen COVID-19.

Aangezien Comirnaty Omicron XBB.1.5 niet het virus zelf bevat om voor de immuniteit te zorgen, kan het bij uw kind geen COVID-19 veroorzaken.

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

2. Wanneer mag uw kind dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag uw kind dit middel niet toegediend krijgen?
- Uw kind is allergisch voor de werkzame stof of voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?
Neem contact op met de arts, apotheker of verpleegkundige van uw kind voordat uw kind dit vaccin toegediend krijgt als uw kind:

- ooit een ernstige allergische reactie of moeite met ademen heeft gehad na injectie van een ander vaccin of nadat uw kind in het verleden dit vaccin heeft gekregen
- zenuwachtig is voor het vaccinatieproces of ooit is flauwgevallen na een naaldprik
- een ernstige ziekte of een infectie heeft met hoge koorts. Uw kind kan echter wel de vaccinatie krijgen als hij/zij lichte koorts of een infectie van de bovenste luchtwegen, zoals een verkoudheid, heeft
- een bloedingsprobleem heeft, snel blauwe plekken krijgt of een geneesmiddel gebruikt dat bloedstolsels voorkomt
- een verzwakte afweer van het lichaam heeft door een ziekte zoals een hiv-infectie, of door een geneesmiddel zoals corticosteroïde dat invloed heeft op de afweer van het lichaam

Er is een verhoogd risico op myocarditis (ontsteking van de hartspier) en pericarditis (ontsteking van het hartzakje) na vaccinatie met Comirnaty (zie rubriek 4). Deze aandoeningen kunnen binnen enkele dagen na vaccinatie optreden en deden zich voornamelijk voor binnen 14 dagen. Ze werden vaker waargenomen na de tweede vaccinatie, en vaker bij jongens en jonge mannen. Het risico op myocarditis en pericarditis lijkt lager te zijn bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar dan bij kinderen van 12 tot en met 17 jaar. De meeste gevallen van myocarditis en pericarditis herstellen. In sommige gevallen was ondersteuning op de intensive care nodig en er zijn dodelijke gevallen voorgekomen. Na vaccinatie moet u alert zijn op tekenen van myocarditis en pericarditis, zoals kortademigheid, hartkloppingen en pijn op de borst, en onmiddellijk medische hulp inroepen indien deze optreden.

Zoals met elk vaccin is het mogelijk dat Comirnaty Omicron XBB.1.5 geen volledige bescherming biedt bij alle personen die het vaccin toegediend krijgen. Ook is het niet bekend hoelang uw kind beschermd zal zijn.

Bij personen bij wie het afweersysteem van het lichaam minder goed werkt, is het mogelijk dat de werkzaamheid van Comirnaty Omicron XBB.1.5 minder is. Als het afweersysteem van het lichaam van uw kind minder goed werkt, is het mogelijk dat hij/zij aanvullende doses van Comirnaty Omicron XBB.1.5 krijgt. In die gevallen moet uw kind fysieke voorzorgsmaatregelen blijven toepassen om COVID-19 te helpen vermijden. Bovendien moeten nauwe contacten van uw kind zoals gebruikelijk gevaccineerd zijn. U moet de gepaste persoonlijke aanbevelingen met de arts van uw kind bespreken.

Kinderen
Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 microgram/dosis concentraat voor dispersie voor injectie wordt niet aanbevolen voor kinderen van 5 jaar tot en met 11 jaar.

Er zijn pediatrische formuleringen beschikbaar voor kinderen van 5 jaar tot en met 11 jaar oud. Zie voor meer informatie de bijsluiter voor andere formuleringen.

Het vaccin wordt niet aanbevolen voor baby’s jonger dan 6 maanden.

Gebruikt uw kind nog andere geneesmiddelen?
Gebruikt uw kind naast Comirnaty Omicron XBB.1.5 nog andere geneesmiddelen, heeft uw kind dat kort geleden gedaan, bestaat de mogelijkheid dat uw kind binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken of heeft uw kind kort geleden een ander vaccin toegediend gekregen? Vertel dat dan de arts of apotheker van uw kind.

Zwangerschap en borstvoeding
Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 microgram/dosis concentraat voor dispersie voor injectie, is niet bestemd voor personen ouder dan 5 jaar.

Raadpleeg voor details over het gebruik bij personen ouder dan 5 jaar de bijsluiter voor andere formuleringen.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines
Sommige bijwerkingen van de vaccinatie die in rubriek 4 (Mogelijke bijwerkingen) worden genoemd, kunnen tijdelijk invloed hebben op het vermogen van uw kind om machines te bedienen of het uitvoeren van activiteiten zoals fietsen. Wacht tot deze bijwerkingen zijn verdwenen alvorens activiteiten te hervatten waarbij de volledige aandacht van uw kind nodig is.

3. Hoe wordt dit middel toegediend?

Als uw baby 6 maanden tot jonger dan 12 maanden oud is, krijgt hij/zij Comirnaty Omicron XBB.1.5 met een **kastanjebruine dop** na verdunning toegediend als een injectie van **0,2 ml** in een spier van het bovenbeen. Als uw baby of kind 1 jaar of ouder is, krijgt hij/zij Comirnaty Omicron XBB.1.5 met een **kastanjebruine dop** na verdunning toegediend als een injectie van **0,2 ml** in een spier van het bovenbeen of in een spier van de bovenarm.

Als uw kind geen primaire vaccinatiekuur tegen COVID-19 heeft voltooid of als uw kind in het verleden geen infectie met COVID-19 heeft gehad, krijgt uw kind maximaal 3 injecties (het totale aantal doses die nodig zijn als primaire kuur). Het wordt aanbevolen om een tweede dosis 3 weken na de eerste dosis te krijgen, gevolgd door een derde dosis ten minste 8 weken na de tweede dosis om de primaire kuur te voltooien.

Als uw kind eerder een primaire vaccinatiekuur tegen COVID-19 heeft voltooid of als uw kind in het verleden COVID-19 heeft gehad, krijgt uw kind 1 injectie. Als uw kind eerder is gevaccineerd met een COVID-19-vaccin, mag uw kind een dosis van Comirnaty Omicron XBB.1.5 pas ten minste 3 maanden na de meest recente dosis krijgen.

Als uw kind 5 jaar wordt tussen zijn/haar doses van de primaire kuur, moet hij/zij de primaire kuur voltooien met hetzelfde dosisniveau van 3 microgram.

Als het afweersysteem van het lichaam van uw kind minder goed werkt, is het mogelijk dat hij/zij aanvullende doses van Comirnaty Omicron XBB.1.5 krijgt.

Onderlinge uitwisselbaarheid
Het is mogelijk dat uw kind voor de primaire kuur ofwel Comirnaty, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 of Comirnaty Omicron XBB.1.5 (of een combinatie) krijgt. Uw kind mag niet meer krijgen dan het totale aantal doses dat nodig is als primaire kuur. Uw kind mag de primaire kuur slechts eenmaal toegediend krijgen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van Comirnaty Omicron XBB.1.5? Neem dan contact op met de arts, apotheker of verpleegkundige van uw kind.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk vaccin kan ook Comirnaty Omicron XBB.1.5 bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen: komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers
- prikkelbaarheid (6 maanden tot < 2 jaar)
- pijn/gevoeligheid en zwelling op de plaats van injectie
- vermoeidheid, hoofdpijn
- sufheid (6 maanden tot < 2 jaar)
- spierpijn, gewrichtspijn
- koude rillingen, koorts
- diarree

Vaak voorkomende bijwerkingen: komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers
- misselijkheid, overgeven
- roodheid op de plaats van injectie (‘zeer vaak’ voor 6 maanden tot en met 11 jaar)
- vergrote lymfeklieren (vaker waargenomen na een boosterdosis)

Soms voorkomende bijwerkingen: komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers
- zich onwel voelen, gevoel van zwakte, gebrek aan energie, slaperigheid
- pijn in de arm
- slapeloosheid
- jeuk op de plaats van injectie
- allergische reacties zoals huiduitslag (‘vaak’ voor 6 maanden tot < 2 jaar) of jeuk
- minder trek in eten (‘zeer vaak’ voor 6 maanden tot < 2 jaar)
- duizeligheid
- heel erg veel zweten, nachtzweten

Zelden voorkomende bijwerkingen: komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers
- tijdelijk afhangend gezicht aan één zijde
- allergische reacties zoals uitslag op de huid met roze bulten en erge jeuk (netelroos) of zwelling van het gezicht

Zeer zelden voorkomende bijwerkingen: komen voor bij maximaal 1 op de 10.000 gebruikers
- ontsteking van de hartspier (myocarditis) of ontsteking van het hartzakje (pericarditis) die kan leiden tot kortademigheid, hartkloppingen of pijn op de borst

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
- ernstige allergische reactie
- uitgebreide zwelling van de arm waar het vaccin is toegediend
- zwelling van het gezicht (zwelling van het gezicht kan optreden bij patiënten die eerder huidvullers (‘fillers’) toegediend hebben gekregen)
- een huidreactie die rode vlekken of plekken op de huid veroorzaakt die eruit kunnen zien als een schietschijf met een donkerrood centrum omgeven door blekere rode ringen (erythema multiforme)
- een ongewoon gevoel in de huid, zoals een tintelend of kriebelend gevoel (paresthesie)
- minder gevoel in of gevoeligheid van met name de huid bij aanraken (hypo-esthesie)
- hevige menstruele bloedingen (de meeste gevallen bleken niet ernstig en tijdelijk van aard te zijn)

Het melden van bijwerkingen
Krijgt uw kind last van bijwerkingen, neem dan contact op met de arts, apotheker of verpleegkundige van uw kind. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe wordt dit middel bewaard?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

De volgende informatie over bewaren, uiterste houdbaarheidsdatum en gebruik en hanteren is bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en het etiket na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

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

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Het vaccin wordt bevroren bij -90 °C tot -60 °C ontvangen. Bevroren vaccin kan na ontvangst bij -90 °C tot -60 °C of bij 2 °C tot 8 °C worden bewaard.

Wanneer het vaccin bevroren bij -90 °C tot -60 °C wordt bewaard, kunnen verpakkingen met 10 injectieflacons gedurende 2 uur worden ontdooid bij 2 °C tot 8 °C of kunnen afzonderlijke injectieflacons gedurende 30 minuten worden ontdooid bij kamertemperatuur (maximaal 30 °C).

Ontdooide (eerder bevroren) injectieflacons: Na verwijdering uit de vriezer kan de ongeopende injectieflacon gekoeld bij 2 °C tot 8 °C worden bewaard en getransporteerd gedurende maximaal 10 weken; de gedrukte uiterste houdbaarheidsdatum (EXP) mag niet worden overschreden. Op de omdoos moet de nieuwe uiterste houdbaarheidsdatum bij 2 °C tot 8 °C worden genoteerd. Na ontdooien mag het vaccin niet opnieuw worden ingevroren.

Vóór gebruik kunnen de ongeopende injectieflacons maximaal 12 uur bij een temperatuur tussen 8 °C en 30 °C worden bewaard.

Ontdooide injectieflacons kunnen bij kamerlichtcondities worden gehanteerd.

Na verdunning moet het vaccin worden bewaard bij 2 °C tot 30 °C en binnen 12 uur worden gebruikt, inclusief een transporttijd van maximaal 6 uur. Ongebruikt vaccin moet worden weggegooid.

Gebruik dit vaccin niet als u verkleuring of vreemde deeltjes in de verdunning ziet.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in het mRNA-vaccin tegen COVID-19 (nucleoside-gemodificeerd) wordt raxtozinameran genoemd. Na verdunning bevat de injectieflacon met een **kastanjebruine dop 10 doses van 0,2 ml** met elk 3 microgram raxtozinameran.
- De andere stoffen in dit middel zijn:
  - ((4-hydroxybutyl)azaandiyl)bis(hexaan-6,1-diyl)bis(2-hexyldecanoaat) (ALC-0315)
  - 2-[(polyethyleenglycol)-2000]-N,N-ditetradecylacetamide (ALC-0159)
  - 1,2-distearoyl-sn-glycero-3-fosfocholine (DSPC)
  - cholesterol
  - trometamol
  - trometamolhydrochloride
  - sucrose
  - water voor injectie

Hoe ziet Comirnaty Omicron XBB.1.5 eruit en hoeveel zit er in een verpakking?
Het vaccin is een witte tot gebroken witte dispersie (pH: 6,9 - 7,9) geleverd in een heldere injectieflacon voor meervoudige dosering (type I-glas) van 2 ml, met een rubberen stop en een **kastanjebruine plastic flip-offdop** met aluminium verzegeling. Elke injectieflacon bevat **10 doses**.

Verpakkingsgrootte: 10 injectieflacons

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen
BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Duitsland
Telefoon: +49 6131 9084-0
Fax: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

Fabrikanten
BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 - 19
55116 Mainz
Duitsland

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
België

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

- **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 A.E., 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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Scan de code met een mobiel toestel om de bijsluiter in verschillende talen te krijgen.

URL: www.comirnatyglobal.com

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: https://www.ema.europa.eu.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:
Als het kind een primaire vaccinatiekuur tegen COVID-19 niet heeft voltooid of geen voorgeschiedenis heeft van een eerdere infectie met SARS-CoV-2, moet Comirnaty Omicron XBB.1.5 met een **kastanjebruine dop** na verdunning intramusculair worden toegediend als een primaire kuur van maximaal 3 doses (het totale aantal doses dat vereist is als primaire kuur). De tweede dosis moet 3 weken na de eerste dosis worden toegediend, gevolgd door een derde dosis ten minste 8 weken na de tweede dosis om de primaire kuur te voltooien.

Als het kind een primaire vaccinatiekuur tegen COVID-19 heeft voltooid of een voorgeschiedenis heeft van een eerdere infectie met SARS-CoV-2, moet Comirnaty Omicron XBB.1.5 met een **kastanjebruine dop** na verdunning intramusculair worden toegediend als een enkele dosis van **0,2 ml**. Als de persoon eerder is gevaccineerd met een COVID-19-vaccin, moet de persoon een dosis Comirnaty Omicron XBB.1.5 ten minste 3 maanden na de meest recente dosis krijgen.

Bij personen die ernstig immuungecompromitteerd zijn, kunnen aanvullende doses worden gegeven.

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

Instructies voor hanteren vóór gebruik
Comirnaty Omicron XBB.1.5 moet door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg worden bereid met een aseptische techniek om de steriliteit van de bereide dispersie te verzekeren.

- **Controleer** of de injectieflacon een **kastanjebruine plastic dop** heeft en of de **productnaam Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 microgram/dosis concentraat voor dispersie voor injectie** is (zuigelingen en kinderen van 6 maanden tot en met 4 jaar).
- Als de injectieflacon een andere productnaam vermeldt op het etiket of een andere kleur dop heeft, raadpleeg dan de Samenvatting van de productkenmerken voor die formulering.
- Als de injectieflacon bevroren wordt bewaard, moet de inhoud vóór gebruik worden ontdooid. Breng bevroren injectieflacons over naar een omgeving van 2 °C tot 8 °C om te ontdooien; het kan 2 uur duren om een verpakking met 10 injectieflacons te ontdooien. Zorg ervoor dat de injectieflacons vóór gebruik volledig zijn ontdooid.
- Wanneer de injectieflacons naar bewaring bij 2 °C tot 8 °C worden verplaatst, moet de houdbaarheidsdatum op de doos worden bijgewerkt.
- Ongeopende injectieflacons kunnen **maximaal 10 weken bij 2 °C tot 8 °C worden bewaard**; de gedrukte uiterste houdbaarheidsdatum (EXP) mag niet worden overschreden.
- Als alternatief kunnen afzonderlijke, bevroren injectieflacons gedurende 30 minuten bij temperaturen tot 30 °C worden ontdooid.
- Vóór gebruik kan de ongeopende injectieflacon maximaal 12 uur bij een temperatuur tot 30 °C worden bewaard. Ontdooide injectieflacons kunnen bij kamerlichtcondities worden gehanteerd.

Verdunnen voor een injectieflacon met een kastanjebruine dop

- Laat de ontdooide injectieflacon op kamertemperatuur komen en keer de injectieflacon voorafgaand aan verdunning voorzichtig 10 maal om. Niet schudden.
- Vóór verdunning kan de ontdooide dispersie witte tot gebroken witte, ondoorzichtige, amorfe deeltjes bevatten.
- Verdun het ontdooide vaccin in zijn oorspronkelijke injectieflacon met **2,2 ml natriumchlorideoplossing (9 mg/ml; 0,9%) voor injectie** met behulp van een naald van 21 gauge of dunner en aseptische technieken.
- Maak, alvorens de naald te verwijderen uit de stop van de injectieflacon, de druk in de injectieflacon gelijk door 2,2 ml lucht op te trekken in de lege spuit voor verdunningsmiddel.
- Keer de verdunde dispersie voorzichtig 10 maal om. Niet schudden.
- Het verdunde vaccin moet een witte tot gebroken witte dispersie zijn waarin geen deeltjes zichtbaar zijn. Gebruik het verdunde vaccin niet als er vreemde deeltjes aanwezig zijn of als er sprake is van verkleuring.
- Noteer na verdunning op de injectieflacons de **betreffende datum en het betreffende tijdstip voor weggooien**.
- Bewaar ze **na verdunning** bij 2 °C tot 30 °C en gebruik ze binnen **12 uur**.
- Vries de verdunde dispersie niet in en schud er niet mee. Laat de verdunde dispersie, indien gekoeld, vóór gebruik op kamertemperatuur komen.

Bereiden van doses van 0,2 ml met een injectieflacon met een kastanjebruine dop

- Na verdunning bevat de injectieflacon 2,6 ml, waaruit **10 doses van 0,2 ml** kunnen worden opgetrokken.
- Reinig op aseptische wijze de stop van de injectieflacon met een antiseptisch doekje voor eenmalig gebruik.
- Trek **0,2 ml** Comirnaty Omicron XBB.1.5 op voor zuigelingen en kinderen van 6 maanden tot en met 4 jaar.
  Gebruik **spuiten en/of naalden met een kleine dode ruimte** om 10 doses uit een enkele injectieflacon te kunnen optrekken. De dode ruimte van de combinatie van spuit en naald mag maximaal 35 microliter zijn. Als standaardspuiten en -naalden worden gebruikt, is er mogelijk niet voldoende volume om tien doses uit een enkele injectieflacon op te trekken.
- Elke dosis moet **0,2 ml** vaccin bevatten.
- Gooi de injectieflacon en het overblijvende volume weg als de hoeveelheid vaccin die in de injectieflacon overblijft, geen volledige dosis van **0,2 ml** kan opleveren.
- Gooi ongebruikt vaccin binnen 12 uur na verdunning weg.

Verwijderen

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

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 microgram/dosis concentraat voor dispersie voor injectie
Baby's en kinderen van 6 maanden tot en met 4 jaar
COVID-19-mRNA-vaccin
raxtozinameran

▼Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die uw kind eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat uw kind dit vaccin toegediend krijgt want er staat belangrijke informatie in voor uw kind.
- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met de arts, apotheker of verpleegkundige van uw kind.
- Krijgt uw kind last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt uw kind een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met de arts, apotheker of verpleegkundige van uw kind.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Comirnaty Omicron XBB.1.5 en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag uw kind dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit middel toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe wordt dit middel bewaard?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Comirnaty Omicron XBB.1.5 en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Comirnaty Omicron XBB.1.5 is een vaccin dat wordt gebruikt om COVID-19, veroorzaakt door het coronavirus (SARS-CoV-2), te voorkomen.

Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 microgram/dosis concentraat voor dispersie voor injectie wordt gegeven aan baby's en kinderen van 6 maanden tot en met 4 jaar.

Het vaccin zet het immuunsysteem (de natuurlijke afweer van het lichaam) aan tot het produceren van antistoffen en bloedcellen die tegen het virus werken, waardoor bescherming wordt geboden tegen COVID-19.

Aangezien Comirnaty Omicron XBB.1.5 niet het virus zelf bevat om voor de immuniteit te zorgen, kan het bij uw kind geen COVID-19 veroorzaken.

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

2. Wanneer mag uw kind dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag uw kind dit middel niet toegediend krijgen?
- Uw kind is allergisch voor de werkzame stof of voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?
Neem contact op met de arts, apotheker of verpleegkundige van uw kind voordat uw kind dit vaccin toegediend krijgt als uw kind:

- ooit een ernstige allergische reactie of moeite met ademen heeft gehad na injectie van een ander vaccin of nadat uw kind in het verleden dit vaccin heeft gekregen
- zenuwachtig is voor het vaccinatieproces of ooit is flauwgevallen na een naaldprik
- een ernstige ziekte of een infectie heeft met hoge koorts. Uw kind kan echter wel de vaccinatie krijgen als hij/zij lichte koorts of een infectie van de bovenste luchtwegen, zoals een verkoudheid, heeft
- een bloedingsprobleem heeft, snel blauwe plekken krijgt of een geneesmiddel gebruikt dat bloedstolsels voorkomt
- een verzwakte afweer van het lichaam heeft door een ziekte zoals een hiv-infectie, of door een geneesmiddel zoals corticosteroïde dat invloed heeft op de afweer van het lichaam

Er is een verhoogd risico op myocarditis (ontsteking van de hartspier) en pericarditis (ontsteking van het hartzakje) na vaccinatie met Comirnaty (zie rubriek 4). Deze aandoeningen kunnen binnen enkele dagen na vaccinatie optreden en deden zich voornamelijk voor binnen 14 dagen. Ze werden vaker waargenomen na de tweede vaccinatie, en vaker bij jongens en jonge mannen. Het risico op myocarditis en pericarditis lijkt lager te zijn bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar dan bij kinderen van 12 tot en met 17 jaar. De meeste gevallen van myocarditis en pericarditis herstellen. In sommige gevallen was ondersteuning op de intensive care nodig en er zijn dodelijke gevallen voorgekomen. Na vaccinatie moet u alert zijn op tekenen van myocarditis en pericarditis, zoals kortademigheid, hartkloppingen en pijn op de borst, en onmiddellijk medische hulp inroepen indien deze optreden.

Zoals met elk vaccin is het mogelijk dat Comirnaty Omicron XBB.1.5 geen volledige bescherming biedt bij alle personen die het vaccin toegediend krijgen. Ook is het niet bekend hoelang uw kind beschermd zal zijn.

Bij personen bij wie het afweersysteem van het lichaam minder goed werkt, is het mogelijk dat de werkzaamheid van Comirnaty Omicron XBB.1.5 minder is. Als het afweersysteem van het lichaam van uw kind minder goed werkt, is het mogelijk dat hij/zij aanvullende doses van Comirnaty Omicron XBB.1.5 krijgt. In die gevallen moet uw kind fysieke voorzorgsmaatregelen blijven toepassen om COVID-19 te helpen vermijden. Bovendien moeten nauwe contacten van uw kind zoals gebruikelijk gevaccineerd zijn. U moet de gepaste persoonlijke aanbevelingen met de arts van uw kind bespreken.

Kinderen
Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 microgram/dosis concentraat voor dispersie voor injectie wordt niet aanbevolen voor kinderen van 5 jaar tot en met 11 jaar.

Er zijn pediatrische formuleringen beschikbaar voor kinderen van 5 jaar tot en met 11 jaar oud. Zie voor meer informatie de bijsluiter voor andere formuleringen.

Het vaccin wordt niet aanbevolen voor baby’s jonger dan 6 maanden.

Gebruikt uw kind nog andere geneesmiddelen?
Gebruikt uw kind naast Comirnaty Omicron XBB.1.5 nog andere geneesmiddelen, heeft uw kind dat kort geleden gedaan, bestaat de mogelijkheid dat uw kind binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken of heeft uw kind kort geleden een ander vaccin toegediend gekregen? Vertel dat dan de arts of apotheker van uw kind.

Zwangerschap en borstvoeding
Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 microgram/dosis concentraat voor dispersie voor injectie, is niet bestemd voor personen ouder dan 5 jaar.

Raadpleeg voor details over het gebruik bij personen ouder dan 5 jaar de bijsluiter voor andere formuleringen.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines
Sommige bijwerkingen van de vaccinatie die in rubriek 4 (Mogelijke bijwerkingen) worden genoemd, kunnen tijdelijk invloed hebben op het vermogen van uw kind om machines te bedienen of het uitvoeren van activiteiten zoals fietsen. Wacht tot deze bijwerkingen zijn verdwenen alvorens activiteiten te hervatten waarbij de volledige aandacht van uw kind nodig is.

3. Hoe wordt dit middel toegediend?

Als uw baby 6 maanden tot jonger dan 12 maanden oud is, krijgt hij/zij Comirnaty Omicron XBB.1.5 met een **gele dop** na verdunning toegediend als een injectie van **0,3 ml** in een spier van het bovenbeen. Als uw baby of kind 1 jaar of ouder is, krijgt hij/zij Comirnaty Omicron XBB.1.5 met een **gele dop** na verdunning toegediend als een injectie van **0,3 ml** in een spier van het bovenbeen of in een spier van de bovenarm.

Als uw kind geen primaire vaccinatiekuur tegen COVID-19 heeft voltooid of als uw kind in het verleden geen infectie met COVID-19 heeft gehad, krijgt uw kind maximaal 3 injecties (het totale aantal doses die nodig zijn als primaire kuur). Het wordt aanbevolen om een tweede dosis 3 weken na de eerste dosis te krijgen, gevolgd door een derde dosis ten minste 8 weken na de tweede dosis om de primaire kuur te voltooien.

Als uw kind eerder een primaire vaccinatiekuur tegen COVID-19 heeft voltooid of als uw kind in het verleden COVID-19 heeft gehad, krijgt uw kind 1 injectie. Als uw kind eerder is gevaccineerd met een COVID-19-vaccin, mag uw kind een dosis van Comirnaty Omicron XBB.1.5 pas ten minste 3 maanden na de meest recente dosis krijgen.

Als uw kind 5 jaar wordt tussen zijn/haar doses van de primaire kuur, moet hij/zij de primaire kuur voltooien met hetzelfde dosisniveau van 3 microgram.

Als het afweersysteem van het lichaam van uw kind minder goed werkt, is het mogelijk dat hij/zij aanvullende doses van Comirnaty Omicron XBB.1.5 krijgt.

Onderlinge uitwisselbaarheid
Het is mogelijk dat uw kind voor de primaire kuur ofwel Comirnaty, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 of Comirnaty Omicron XBB.1.5 (of een combinatie) krijgt. Uw kind mag niet meer krijgen dan het totale aantal doses dat nodig is als primaire kuur. Uw kind mag de primaire kuur slechts eenmaal toegediend krijgen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van Comirnaty Omicron XBB.1.5? Neem dan contact op met de arts, apotheker of verpleegkundige van uw kind.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk vaccin kan ook Comirnaty Omicron XBB.1.5 bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen: komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers
- prikkelbaarheid (6 maanden tot < 2 jaar)
- pijn/gevoeligheid en zwelling op de plaats van injectie
- vermoeidheid, hoofdpijn
- sufheid (6 maanden tot < 2 jaar)
- spierpijn, gewrichtspijn
- koude rillingen, koorts
- diarree

Vaak voorkomende bijwerkingen: komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers
- misselijkheid, overgeven
- roodheid op de plaats van injectie (‘zeer vaak’ voor 6 maanden tot en met 11 jaar)
- vergrote lymfeklieren (vaker waargenomen na een boosterdosis)

Soms voorkomende bijwerkingen: komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers
- zich onwel voelen, gevoel van zwakte, gebrek aan energie, slaperigheid
- pijn in de arm
- slapeloosheid
- jeuk op de plaats van injectie
- allergische reacties zoals huiduitslag (‘vaak’ voor 6 maanden tot < 2 jaar) of jeuk
- minder trek in eten (‘zeer vaak’ voor 6 maanden tot < 2 jaar)
- duizeligheid
- heel erg veel zweten, nachtzweten

Zelden voorkomende bijwerkingen: komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers
- tijdelijk afhangend gezicht aan één zijde
- allergische reacties zoals uitslag op de huid met roze bulten en erge jeuk (netelroos) of zwelling van het gezicht

Zeer zelden voorkomende bijwerkingen: komen voor bij maximaal 1 op de 10.000 gebruikers
- ontsteking van de hartspier (myocarditis) of ontsteking van het hartzakje (pericarditis) die kan leiden tot kortademigheid, hartkloppingen of pijn op de borst

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
- ernstige allergische reactie
- uitgebreide zwelling van de arm waar het vaccin is toegediend
- zwelling van het gezicht (zwelling van het gezicht kan optreden bij patiënten die eerder huidvullers (‘fillers’) toegediend hebben gekregen)
- een huidreactie die rode vlekken of plekken op de huid veroorzaakt die eruit kunnen zien als een schietschijf met een donkerrood centrum omgeven door blekere rode ringen (erythema multiforme)
- een ongewoon gevoel in de huid, zoals een tintelend of kriebelend gevoel (paresthesie)
- minder gevoel in of gevoeligheid van met name de huid bij aanraken (hypo-esthesie)
- hevige menstruele bloedingen (de meeste gevallen bleken niet ernstig en tijdelijk van aard te zijn)

Het melden van bijwerkingen
Krijgt uw kind last van bijwerkingen, neem dan contact op met de arts, apotheker of verpleegkundige van uw kind. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe wordt dit middel bewaard?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

De volgende informatie over bewaren, uiterste houdbaarheidsdatum en gebruik en hanteren is bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en het etiket na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

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

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Het vaccin wordt bevroren bij -90 °C tot -60 °C ontvangen. Bevroren vaccin kan na ontvangst bij -90 °C tot -60 °C of bij 2 °C tot 8 °C worden bewaard.

Wanneer het vaccin bevroren bij -90 °C tot -60 °C wordt bewaard, kunnen verpakkingen met 10 injectieflacons gedurende 2 uur worden ontdooid bij 2 °C tot 8 °C of kunnen afzonderlijke injectieflacons gedurende 30 minuten worden ontdooid bij kamertemperatuur (maximaal 30 °C).

Ontdooide (eerder bevroren) injectieflacons: Na verwijdering uit de vriezer kan de ongeopende injectieflacon gekoeld bij 2 °C tot 8 °C worden bewaard en getransporteerd gedurende maximaal 10 weken; de gedrukte uiterste houdbaarheidsdatum (EXP) mag niet worden overschreden. Op de omdoos moet de nieuwe uiterste houdbaarheidsdatum bij 2 °C tot 8 °C worden genoteerd. Na ontdooien mag het vaccin niet opnieuw worden ingevroren.

Vóór gebruik kunnen de ongeopende injectieflacons maximaal 12 uur bij een temperatuur tussen 8 °C en 30 °C worden bewaard.

Ontdooide injectieflacons kunnen bij kamerlichtcondities worden gehanteerd.

Na verdunning moet het vaccin worden bewaard bij 2 °C tot 30 °C en binnen 12 uur worden gebruikt, inclusief een transporttijd van maximaal 6 uur. Ongebruikt vaccin moet worden weggegooid.

Gebruik dit vaccin niet als u verkleuring of vreemde deeltjes in de verdunning ziet.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in het mRNA-vaccin tegen COVID-19 (nucleoside-gemodificeerd) wordt raxtozinameran genoemd. Na verdunning bevat de injectieflacon met een **gele dop 3 doses van 0,3 ml** met elk 3 microgram raxtozinameran.
- De andere stoffen in dit middel zijn:
  - ((4-hydroxybutyl)azaandiyl)bis(hexaan-6,1-diyl)bis(2-hexyldecanoaat) (ALC-0315)
  - 2-[(polyethyleenglycol)-2000]-N,N-ditetradecylacetamide (ALC-0159)
  - 1,2-distearoyl-sn-glycero-3-fosfocholine (DSPC)
  - cholesterol
  - trometamol
  - trometamolhydrochloride
  - sucrose
  - water voor injectie

Hoe ziet Comirnaty Omicron XBB.1.5 eruit en hoeveel zit er in een verpakking?
Het vaccin is een witte tot gebroken witte dispersie (pH: 6,9 - 7,9) geleverd in een heldere injectieflacon voor meervoudige dosering (type I-glas) van 2 ml, met een rubberen stop en een **gele plastic flip-offdop** met aluminium verzegeling. Elke injectieflacon bevat **3 doses**.

Verpakkingsgrootte: 10 injectieflacons

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen
BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Duitsland
Telefoon: +49 6131 9084-0
Fax: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

Fabrikanten
BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 - 19
55116 Mainz
Duitsland

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
België

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

- **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 A.E., 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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Scan de code met een mobiel toestel om de bijsluiter in verschillende talen te krijgen.

URL: www.comirnatyglobal.com

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: https://www.ema.europa.eu.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:
Als het kind een primaire vaccinatiekuur tegen COVID-19 niet heeft voltooid of geen voorgeschiedenis heeft van een eerdere infectie met SARS-CoV-2, moet Comirnaty Omicron XBB.1.5 met een **gele dop** na verdunning intramusculair worden toegediend als een primaire kuur van maximaal 3 doses (het totale aantal doses dat vereist is als primaire kuur). De tweede dosis moet 3 weken na de eerste dosis worden toegediend, gevolgd door een derde dosis ten minste 8 weken na de tweede dosis om de primaire kuur te voltooien.

Als het kind een primaire vaccinatiekuur tegen COVID-19 heeft voltooid of een voorgeschiedenis heeft van een eerdere infectie met SARS-CoV-2, moet Comirnaty Omicron XBB.1.5 met een **gele dop** na verdunning intramusculair worden toegediend als een enkele dosis van **0,3 ml**. Als de persoon eerder is gevaccineerd met een COVID-19-vaccin, moet de persoon een dosis Comirnaty Omicron XBB.1.5 ten minste 3 maanden na de meest recente dosis krijgen.

Bij personen die ernstig immuungecompromitteerd zijn, kunnen aanvullende doses worden gegeven.

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

Instructies voor hanteren vóór gebruik
Comirnaty Omicron XBB.1.5 moet door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg worden bereid met een aseptische techniek om de steriliteit van de bereide dispersie te verzekeren.

- **Controleer** of de injectieflacon een **gele plastic dop** heeft en of de **productnaam Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 microgram/dosis concentraat voor dispersie voor injectie** is (zuigelingen en kinderen van 6 maanden tot en met 4 jaar).
- Als de injectieflacon een andere productnaam vermeldt op het etiket of een andere kleur dop heeft, raadpleeg dan de Samenvatting van de productkenmerken voor die formulering.
- Als de injectieflacon bevroren wordt bewaard, moet de inhoud vóór gebruik worden ontdooid. Breng bevroren injectieflacons over naar een omgeving van 2 °C tot 8 °C om te ontdooien; het kan 2 uur duren om een verpakking met 10 injectieflacons te ontdooien. Zorg ervoor dat de injectieflacons vóór gebruik volledig zijn ontdooid.
- Wanneer de injectieflacons naar bewaring bij 2 °C tot 8 °C worden verplaatst, moet de houdbaarheidsdatum op de doos worden bijgewerkt.
- Ongeopende injectieflacons kunnen **maximaal 10 weken bij 2 °C tot 8 °C worden bewaard**; de gedrukte uiterste houdbaarheidsdatum (EXP) mag niet worden overschreden.
- Als alternatief kunnen afzonderlijke, bevroren injectieflacons gedurende 30 minuten bij temperaturen tot 30 °C worden ontdooid.
- Vóór gebruik kan de ongeopende injectieflacon maximaal 12 uur bij een temperatuur tot 30 °C worden bewaard. Ontdooide injectieflacons kunnen bij kamerlichtcondities worden gehanteerd.

Verdunnen voor een injectieflacon met een gele dop

- Laat de ontdooide injectieflacon op kamertemperatuur komen en keer de injectieflacon voorafgaand aan verdunning voorzichtig 10 maal om. Niet schudden.
- Vóór verdunning kan de ontdooide dispersie witte tot gebroken witte, ondoorzichtige, amorfe deeltjes bevatten.
- Verdun het ontdooide vaccin in zijn oorspronkelijke injectieflacon met **1,1 ml natriumchlorideoplossing (9 mg/ml; 0,9%) voor injectie** met behulp van een naald van 21 gauge of dunner en aseptische technieken.
- Maak, alvorens de naald te verwijderen uit de stop van de injectieflacon, de druk in de injectieflacon gelijk door 1,1 ml lucht op te trekken in de lege spuit voor verdunningsmiddel.
- Keer de verdunde dispersie voorzichtig 10 maal om. Niet schudden.
- Het verdunde vaccin moet een witte tot gebroken witte dispersie zijn waarin geen deeltjes zichtbaar zijn. Gebruik het verdunde vaccin niet als er vreemde deeltjes aanwezig zijn of als er sprake is van verkleuring.
- Noteer na verdunning op de injectieflacons de **betreffende datum en het betreffende tijdstip voor weggooien**.
- Bewaar ze **na verdunning** bij 2 °C tot 30 °C en gebruik ze binnen **12 uur**.
- Vries de verdunde dispersie niet in en schud er niet mee. Laat de verdunde dispersie, indien gekoeld, vóór gebruik op kamertemperatuur komen.

Bereiden van doses van 0,3 ml met een injectieflacon met een gele dop

- Na verdunning bevat de injectieflacon 1,58 ml, waaruit **3 doses van 0,3 ml** kunnen worden opgetrokken.
- Reinig op aseptische wijze de stop van de injectieflacon met een antiseptisch doekje voor eenmalig gebruik.
- Trek **0,3 ml** Comirnaty Omicron XBB.1.5 op voor zuigelingen en kinderen van 6 maanden tot en met 4 jaar. **Standaardspuiten en/of -naalden** kunnen worden gebruikt om 3 doses uit een enkele injectieflacon op te trekken.
- Elke dosis moet **0,3 ml** vaccin bevatten.
- Gooi de injectieflacon en het overblijvende volume weg als de hoeveelheid vaccin die in de injectieflacon overblijft, geen volledige dosis van **0,3 ml** kan opleveren.
- Gooi ongebruikt vaccin binnen 12 uur na verdunning weg.

Verwijderen

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

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Comirnaty JN.1 30 microgram/dosis dispersie voor injectie
Volwassenen en jongeren vanaf 12 jaar
COVID-19-mRNA-vaccin
bretovameran

▼Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit vaccin toegediend krijgt want er staat belangrijke informatie in voor u.
- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Comirnaty JN.1 en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit middel toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe wordt dit middel bewaard?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Comirnaty JN.1 en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Comirnaty JN.1 is een vaccin dat wordt gebruikt om COVID-19, veroorzaakt door het coronavirus (SARS-CoV-2), te voorkomen.

Comirnaty JN.1 30 microgram/dosis dispersie voor injectie wordt gegeven aan volwassenen en jongeren van 12 jaar en ouder.

Het vaccin zet het immuunsysteem (de natuurlijke afweer van het lichaam) aan tot het produceren van antistoffen en bloedcellen die tegen het virus werken, waardoor bescherming wordt geboden tegen COVID-19.

Aangezien Comirnaty JN.1 niet het virus zelf bevat om voor de immuniteit te zorgen, kan het bij u geen COVID-19 veroorzaken.

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

2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen?
- U bent allergisch voor de werkzame stof of voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?
Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit vaccin toegediend krijgt als u:
- ooit een ernstige allergische reactie of moeite met ademen heeft gehad na injectie van een ander vaccin of nadat u in het verleden dit vaccin heeft gekregen

- zenuwachtig bent voor het vaccinatieproces of ooit bent flauwgevallen na een naaldprik
- een ernstige ziekte of een infectie heeft met hoge koorts. U kunt echter wel uw vaccinatie krijgen als u lichte koorts of een infectie van de bovenste luchtwegen, zoals een verkoudheid, heeft
- een bloedingsprobleem heeft, snel blauwe plekken krijgt of een geneesmiddel gebruikt dat bloedstolsels voorkomt
- een verzwakte afweer van uw lichaam heeft door een ziekte zoals een hiv-infectie, of door een geneesmiddel zoals corticosteroïde dat invloed heeft op de afweer van uw lichaam

Er is een verhoogd risico op myocarditis (ontsteking van de hartspier) en pericarditis (ontsteking van het hartzakje) na vaccinatie met Comirnaty (zie rubriek 4). Deze aandoeningen kunnen binnen enkele dagen na vaccinatie optreden en deden zich voornamelijk voor binnen 14 dagen. Ze werden vaker waargenomen na de tweede vaccinatie, en vaker bij jongens en jonge mannen. Het risico op myocarditis en pericarditis lijkt lager te zijn bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar dan bij kinderen van 12 tot en met 17 jaar. De meeste gevallen van myocarditis en pericarditis herstellen. In sommige gevallen was ondersteuning op de intensive care nodig en er zijn dodelijke gevallen voorgekomen. Na vaccinatie moet u alert zijn op tekenen van myocarditis en pericarditis, zoals kortademigheid, hartkloppingen en pijn op de borst, en onmiddellijk medische hulp inroepen indien deze optreden.

Zoals met elk vaccin is het mogelijk dat Comirnaty JN.1 geen volledige bescherming biedt bij alle personen die het vaccin toegediend krijgen. Ook is het niet bekend hoelang u beschermd zult zijn.

Bij personen bij wie het afweersysteem van het lichaam minder goed werkt, is het mogelijk dat de werkzaamheid van Comirnaty JN.1 minder is. Als het afweersysteem van uw lichaam minder goed werkt, is het mogelijk dat u aanvullende doses van Comirnaty JN.1 krijgt. In die gevallen moet u fysieke voorzorgsmaatregelen blijven toepassen om COVID-19 te helpen vermijden. Bovendien moeten uw nauwe contacten zoals gebruikelijk gevaccineerd zijn. U moet de gepaste persoonlijke aanbevelingen met uw arts bespreken.

Kinderen
Comirnaty JN.1 30 microgram/dosis dispersie voor injectie wordt niet aanbevolen voor kinderen jonger dan 12 jaar.

Er zijn pediatrische formuleringen beschikbaar voor baby’s van 6 maanden en ouder en kinderen jonger dan 12 jaar. Zie voor meer informatie de bijsluiter voor andere formuleringen.

Het vaccin wordt niet aanbevolen voor baby’s jonger dan 6 maanden.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?
Gebruikt u naast Comirnaty JN.1 nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan, bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken of heeft u kort geleden een ander vaccin toegediend gekregen? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Comirnaty JN.1 kan op hetzelfde moment worden gegeven als een griepvaccin.

Zwangerschap en borstvoeding
Bent u zwanger of denkt u zwanger te zijn? Neem dan contact op met uw arts, verpleegkundige of apotheker voordat u dit vaccin toegediend krijgt.

Er zijn nog geen gegevens beschikbaar over het gebruik van Comirnaty JN.1 tijdens de zwangerschap. Uit een grote hoeveelheid informatie over zwangere vrouwen die tijdens het tweede en derde trimester gevaccineerd zijn met het oorspronkelijk goedgekeurde Comirnaty-vaccin, blijken echter geen negatieve effecten op de zwangerschap of de pasgeboren baby. Hoewel informatie over effecten op de zwangerschap of de pasgeboren baby na vaccinatie in het eerste trimester beperkt is, is er geen verhoogd risico op een miskraam waargenomen. Comirnaty JN.1 kan tijdens de zwangerschap worden gebruikt.

Er zijn nog geen gegevens beschikbaar over het gebruik van Comirnaty JN.1 tijdens borstvoeding. Er worden echter geen effecten verwacht op de pasgeborene/baby die borstvoeding krijgt. Uit gegevens over vrouwen die borstvoeding gaven na vaccinatie met het oorspronkelijk goedgekeurde Comirnaty-vaccin, blijkt er geen risico te zijn op negatieve effecten bij pasgeborenen/baby's die borstvoeding krijgen. Comirnaty JN.1 kan worden toegediend tijdens de borstvoeding.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines
Sommige bijwerkingen van de vaccinatie die in rubriek 4 (Mogelijke bijwerkingen) worden genoemd, kunnen tijdelijk invloed hebben op uw rijvaardigheid of op het vermogen om machines te bedienen. Wacht tot deze bijwerkingen zijn verdwenen voordat u een voertuig bestuurt of machines bedient.

3. Hoe wordt dit middel toegediend?

Comirnaty JN.1 wordt toegediend als een injectie van 0,3 ml in een spier van uw bovenarm.
U krijgt 1 injectie toegediend, ongeacht of u eerder een COVID-19-vaccin heeft gekregen.

Bent u eerder gevaccineerd met een COVID-19-vaccin? Dan mag u een dosis van Comirnaty JN.1 pas ten minste 3 maanden na de meest recente dosis krijgen.

Als het afweersysteem van uw lichaam minder goed werkt, is het mogelijk dat u aanvullende doses van Comirnaty JN.1 krijgt.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van Comirnaty JN.1? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk vaccin kan ook Comirnaty JN.1 bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen: komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers
- pijn en zwelling op de plaats van injectie
- vermoeidheid, hoofdpijn
- spierpijn, gewrichtspijn
- koude rillingen, koorts
- diarree

Sommige van deze bijwerkingen kwamen enigszins vaker voor bij jongeren van 12 tot 15 jaar dan bij volwassenen.

Vaak voorkomende bijwerkingen: komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers
- roodheid op de plaats van injectie
- misselijkheid, overgeven
- vergrote lymfeklieren (vaker waargenomen na een boosterdosis)

Soms voorkomende bijwerkingen: komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers
- zich onwel voelen, gevoel van zwakte, gebrek aan energie, slaperigheid
- pijn in de arm
- slapeloosheid
- jeuk op de plaats van injectie
- allergische reacties zoals huiduitslag of jeuk
- minder trek in eten
- duizeligheid
- heel erg veel zweten, nachtzweten

Zelden voorkomende bijwerkingen: komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers
- tijdelijk afhangend gezicht aan één zijde
- allergische reacties zoals uitslag op de huid met roze bulten en erge jeuk (netelroos) of zwelling van het gezicht

Zeer zelden voorkomende bijwerkingen: komen voor bij maximaal 1 op de 10.000 gebruikers
- ontsteking van de hartspier (myocarditis) of ontsteking van het hartzakje (pericarditis) die kan leiden tot kortademigheid, hartkloppingen of pijn op de borst

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
- ernstige allergische reactie
- uitgebreide zwelling van de arm waar het vaccin is toegediend
- zwelling van het gezicht (zwelling van het gezicht kan optreden bij patiënten die eerder huidvullers (‘fillers’) toegediend hebben gekregen)
- een huidreactie die rode vlekken of plekken op de huid veroorzaakt die eruit kunnen zien als een schietschijf met een donkerrood centrum omgeven door blekere rode ringen (erythema multiforme)
- een ongewoon gevoel in de huid, zoals een tintelend of kriebelend gevoel (paresthesie)
- minder gevoel in of gevoeligheid van met name de huid bij aanraken (hypo-esthesie)
- hevige menstruele bloedingen (de meeste gevallen bleken niet ernstig en tijdelijk van aard te zijn)

Het melden van bijwerkingen
Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe wordt dit middel bewaard?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

De volgende informatie over bewaren, uiterste houdbaarheidsdatum en gebruik en hanteren is bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en het etiket na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

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

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Het vaccin wordt bevroren bij -90 °C tot -60 °C ontvangen. Bevroren vaccin kan na ontvangst bij -90 °C tot -60 °C of bij 2 °C tot 8 °C worden bewaard.

Injectieflacons voor eenmalige dosering: Wanneer het vaccin bevroren bij -90 °C tot -60 °C wordt bewaard, kunnen verpakkingen met 10 injectieflacons voor eenmalige dosering gedurende 2 uur worden ontdooid bij 2 °C tot 8 °C of kunnen afzonderlijke injectieflacons gedurende 30 minuten worden ontdooid bij kamertemperatuur (maximaal 30 °C).

Injectieflacons voor meervoudige dosering: Wanneer het vaccin bevroren bij -90 °C tot -60 °C wordt bewaard, kunnen verpakkingen met 10 injectieflacons gedurende 6 uur worden ontdooid bij 2 °C tot 8 °C of kunnen afzonderlijke injectieflacons gedurende 30 minuten worden ontdooid bij kamertemperatuur (maximaal 30 °C).

Ontdooide (eerder bevroren) injectieflacons: Na verwijdering uit de vriezer kan de ongeopende injectieflacon gekoeld bij 2 °C tot 8 °C worden bewaard en getransporteerd gedurende maximaal 10 weken; de gedrukte uiterste houdbaarheidsdatum (EXP) mag niet worden overschreden. Op de omdoos moet de nieuwe uiterste houdbaarheidsdatum bij 2 °C tot 8 °C worden genoteerd. Na ontdooien mag het vaccin niet opnieuw worden ingevroren.

Vóór gebruik kunnen de ongeopende injectieflacons maximaal 12 uur bij een temperatuur tussen 8 °C en 30 °C worden bewaard.

Ontdooide injectieflacons kunnen bij kamerlichtcondities worden gehanteerd.

Geopende injectieflacons: Nadat de injectieflacon voor het eerst is aangeprikt, moet het vaccin worden bewaard bij 2 °C tot 30 °C en binnen 12 uur worden gebruikt, inclusief een transporttijd van maximaal 6 uur. Ongebruikt vaccin moet worden weggegooid.

Gebruik dit vaccin niet als u verkleuring of vreemde deeltjes ziet.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in het mRNA-vaccin tegen COVID-19 (nucleoside-gemodificeerd) wordt bretovameran genoemd.
  - Een injectieflacon voor eenmalige dosering bevat 1 dosis van 0,3 ml met elk 30 microgram bretovameran.
  - Een injectieflacon voor meervoudige dosering bevat 6 doses van 0,3 ml met elk 30 microgram bretovameran.
- De andere stoffen in dit middel zijn:
  - ((4-hydroxybutyl)azaandiyl)bis(hexaan-6,1-diyl)bis(2-hexyldecanoaat) (ALC-0315)
  - 2-[(polyethyleenglycol)-2000]-N,N-ditetradecylacetamide (ALC-0159)
  - 1,2-distearoyl-sn-glycero-3-fosfocholine (DSPC)
  - cholesterol
  - trometamol
  - trometamolhydrochloride
  - sucrose
  - water voor injectie

Hoe ziet Comirnaty JN.1 eruit en hoeveel zit er in een verpakking?
Het vaccin is een witte tot gebroken witte dispersie (pH: 6,9 – 7,9) geleverd in:

- Ofwel een heldere injectieflacon voor eenmalige dosering (type I-glas) van 2 ml, met een rubberen stop en een grijze plastic flip-offdop met aluminium verzegeling. Een injectieflacon bevat 1 dosis.
- Of een heldere injectieflacon voor meervoudige dosering (type I-glas) van 2 ml, met een rubberen stop en een grijze plastic flip-offdop met aluminium verzegeling. Elke injectieflacon bevat 6 doses.

Verpakkingsgrootte van injectieflacons voor eenmalige dosering: 10 injectieflacons
Verpakkingsgrootte van injectieflacons voor meervoudige dosering: 10 injectieflacons
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen
BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Duitsland
Telefoon: +49 6131 9084-0
Fax: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

Fabrikanten
BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 – 19
55116 Mainz
Duitsland

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
België

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

- **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 A.E., 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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Scan de code met een mobiel toestel om de bijsluiter in verschillende talen te krijgen.

URL: www.comirnatyglobal.com

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: https://www.ema.europa.eu.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:
Comirnaty JN.1 moet intramusculair worden toegediend als een enkele dosis van 0,3 ml, ongeacht de voorafgaande COVID-19-vaccinatiestatus.

Voor personen die eerder zijn gevaccineerd met een COVID-19-vaccin moet Comirnaty JN.1 ten minste 3 maanden na de meest recente dosis van een COVID-19-vaccin worden toegediend.

Aan personen die ernstig immuungecompromitteerd zijn, kunnen aanvullende doses worden gegeven.

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

Instructies voor hanteren vóór gebruik
Comirnaty JN.1 moet door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg worden bereid met een aseptische techniek om de steriliteit van de bereide dispersie te verzekeren.

- **Controleer** of de injectieflacon **een grijze plastic dop** heeft en of de **productnaam Comirnaty JN.1 30 microgram/dosis dispersie voor injectie** is (12 jaar en ouder).
- Als de injectieflacon een andere productnaam vermeldt op het etiket, raadpleeg dan de Samenvatting van de productkenmerken voor die formulering.
- Als de injectieflacon bevroren wordt bewaard, moet de inhoud vóór gebruik worden ontdooid. Breng bevroren injectieflacons over naar een omgeving van 2 °C tot 8 °C om te ontdooien. Zorg ervoor dat de injectieflacons vóór gebruik volledig zijn ontdooid.
  - Injectieflacons voor eenmalige dosering: het kan 2 uur duren om een verpakking met 10 injectieflacons voor eenmalige dosering te ontdooien.
  - Injectieflacons voor meervoudige dosering: het kan 6 uur duren om een verpakking met 10 injectieflacons voor meervoudige dosering te ontdooien.
- Wanneer de injectieflacons naar bewaring bij 2 °C tot 8 °C worden verplaatst, moet de houdbaarheidsdatum op de doos worden bijgewerkt.
- Ongeopende injectieflacons kunnen **maximaal 10 weken bij 2 °C tot 8 °C worden bewaard**; de gedrukte uiterste houdbaarheidsdatum (EXP) mag niet worden overschreden.
- Als alternatief kunnen afzonderlijke bevroren injectieflacons gedurende 30 minuten bij temperaturen tot 30 °C worden ontdooid.
- Vóór gebruik kan de ongeopende injectieflacon maximaal 12 uur bij een temperatuur tot 30 °C worden bewaard. Ontdooide injectieflacons kunnen bij kamerlichtcondities worden gehanteerd.

Bereiden van doses van 0,3 ml
- Meng voorzichtig door de injectieflacons vóór gebruik 10 maal om te keren. Niet schudden.
- Vóór het mengen kan de ontdooide dispersie witte of gebroken witte, ondoorzichtige, amorfe deeltjes bevatten.

- Na het mengen moet het vaccin een witte tot gebroken witte dispersie zijn waarin geen deeltjes zichtbaar zijn. Gebruik het vaccin niet als er vreemde deeltjes aanwezig zijn of als er sprake is van verkleuring.
- Controleer of de injectieflacon een injectieflacon voor eenmalige dosering of een injectieflacon voor meervoudige dosering is en volg de onderstaande, van toepassing zijnde instructies voor hanteren:
  - Injectieflacons voor eenmalige dosering
    - Trek één vaccindosis van 0,3 ml op.
    - Gooi de injectieflacon en het overblijvende volume weg.
  - Injectieflacons voor meervoudige dosering
    - Injectieflacons voor meervoudige dosering bevatten 6 doses van elk 0,3 ml.
    - Reinig op aseptische wijze de stop van de injectieflacon met een antiseptisch doekje voor eenmalig gebruik.
    - Trek 0,3 ml Comirnaty JN.1 op.

  Gebruik **spuiten en/of naalden met een kleine dode ruimte** om 6 doses uit een enkele injectieflacon te kunnen optrekken. De dode ruimte van de combinatie van spuit en naald mag maximaal 35 microliter zijn. Als standaardspuiten en -naalden worden gebruikt, is er mogelijk niet voldoende volume om een zesde dosis uit een enkele injectieflacon op te trekken.
- Elke dosis moet 0,3 ml vaccin bevatten.
- Gooi de injectieflacon en het overblijvende volume weg als de hoeveelheid vaccin die in de injectieflacon overblijft, geen volledige dosis van 0,3 ml kan opleveren.
- Noteer de betreffende datum/het betreffende tijdstip op de injectieflacon. Gooi ongebruikt vaccin 12 uur nadat de injectieflacon voor het eerst is aangeprikt, weg.

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

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Comirnaty JN.1 30 microgram/dosis dispersie voor injectie in een voorgevulde spuit (plastic)
Volwassenen en jongeren vanaf 12 jaar
COVID-19-mRNA-vaccin
bretovameran

▼Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit vaccin toegediend krijgt want er staat belangrijke informatie in voor u.
- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Comirnaty JN.1 en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit middel toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe wordt dit middel bewaard?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Comirnaty JN.1 en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Comirnaty JN.1 is een vaccin dat wordt gebruikt om COVID-19, veroorzaakt door het coronavirus (SARS-CoV-2), te voorkomen.

Comirnaty JN.1 30 microgram/dosis dispersie voor injectie wordt gegeven aan volwassenen en jongeren van 12 jaar en ouder.

Het vaccin zet het immuunsysteem (de natuurlijke afweer van het lichaam) aan tot het produceren van antistoffen en bloedcellen die tegen het virus werken, waardoor bescherming wordt geboden tegen COVID-19.

Aangezien Comirnaty JN.1 niet het virus zelf bevat om voor de immuniteit te zorgen, kan het bij u geen COVID-19 veroorzaken.

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

2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen?
- U bent allergisch voor de werkzame stof of voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?
Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit vaccin toegediend krijgt als u:
- ooit een ernstige allergische reactie of moeite met ademen heeft gehad na injectie van een ander vaccin of nadat u in het verleden dit vaccin heeft gekregen

- zenuwachtig bent voor het vaccinatieproces of ooit bent flauwgevallen na een naaldprik
- een ernstige ziekte of een infectie heeft met hoge koorts. U kunt echter wel uw vaccinatie krijgen als u lichte koorts of een infectie van de bovenste luchtwegen, zoals een verkoudheid, heeft
- een bloedingsprobleem heeft, snel blauwe plekken krijgt of een geneesmiddel gebruikt dat bloedstolsels voorkomt
- een verzwakte afweer van uw lichaam heeft door een ziekte zoals een hiv-infectie, of door een geneesmiddel zoals corticosteroïde dat invloed heeft op de afweer van uw lichaam

Er is een verhoogd risico op myocarditis (ontsteking van de hartspier) en pericarditis (ontsteking van het hartzakje) na vaccinatie met Comirnaty (zie rubriek 4). Deze aandoeningen kunnen binnen enkele dagen na vaccinatie optreden en deden zich voornamelijk voor binnen 14 dagen. Ze werden vaker waargenomen na de tweede vaccinatie, en vaker bij jongens en jonge mannen. Het risico op myocarditis en pericarditis lijkt lager te zijn bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar dan bij kinderen van 12 tot en met 17 jaar. De meeste gevallen van myocarditis en pericarditis herstellen. In sommige gevallen was ondersteuning op de intensive care nodig en er zijn dodelijke gevallen voorgekomen. Na vaccinatie moet u alert zijn op tekenen van myocarditis en pericarditis, zoals kortademigheid, hartkloppingen en pijn op de borst, en onmiddellijk medische hulp inroepen indien deze optreden.

Zoals met elk vaccin is het mogelijk dat Comirnaty JN.1 geen volledige bescherming biedt bij alle personen die het vaccin toegediend krijgen. Ook is het niet bekend hoelang u beschermd zult zijn.

Bij personen bij wie het afweersysteem van het lichaam minder goed werkt, is het mogelijk dat de werkzaamheid van Comirnaty JN.1 minder is. Als het afweersysteem van uw lichaam minder goed werkt, is het mogelijk dat u aanvullende doses van Comirnaty JN.1 krijgt. In die gevallen moet u fysieke voorzorgsmaatregelen blijven toepassen om COVID-19 te helpen vermijden. Bovendien moeten uw nauwe contacten zoals gebruikelijk gevaccineerd zijn. U moet de gepaste persoonlijke aanbevelingen met uw arts bespreken.

Kinderen
Comirnaty JN.1 30 microgram/dosis dispersie voor injectie wordt niet aanbevolen voor kinderen jonger dan 12 jaar.

Er zijn pediatrische formuleringen beschikbaar voor baby’s van 6 maanden en ouder en kinderen jonger dan 12 jaar. Zie voor meer informatie de bijsluiter voor andere formuleringen.

Het vaccin wordt niet aanbevolen voor baby’s jonger dan 6 maanden.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?
Gebruikt u naast Comirnaty JN.1 nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan, bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken of heeft u kort geleden een ander vaccin toegediend gekregen? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Comirnaty JN.1 kan op hetzelfde moment worden gegeven als een griepvaccin.

Zwangerschap en borstvoeding
Bent u zwanger of denkt u zwanger te zijn? Neem dan contact op met uw arts, verpleegkundige of apotheker voordat u dit vaccin toegediend krijgt.

Er zijn nog geen gegevens beschikbaar over het gebruik van Comirnaty JN.1 tijdens de zwangerschap. Uit een grote hoeveelheid informatie over zwangere vrouwen die tijdens het tweede en derde trimester gevaccineerd zijn met het oorspronkelijk goedgekeurde Comirnaty-vaccin, blijken echter geen negatieve effecten op de zwangerschap of de pasgeboren baby. Hoewel informatie over effecten op de zwangerschap of de pasgeboren baby na vaccinatie in het eerste trimester beperkt is, is er geen verhoogd risico op een miskraam waargenomen. Comirnaty JN.1 kan tijdens de zwangerschap worden gebruikt.

Er zijn nog geen gegevens beschikbaar over het gebruik van Comirnaty JN.1 tijdens borstvoeding. Er worden echter geen effecten verwacht op de pasgeborene/baby die borstvoeding krijgt. Uit gegevens over vrouwen die borstvoeding gaven na vaccinatie met het oorspronkelijk goedgekeurde Comirnaty-vaccin, blijkt er geen risico te zijn op negatieve effecten bij pasgeborenen/baby's die borstvoeding krijgen. Comirnaty JN.1 kan worden toegediend tijdens de borstvoeding.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines
Sommige bijwerkingen van de vaccinatie die in rubriek 4 (Mogelijke bijwerkingen) worden genoemd, kunnen tijdelijk invloed hebben op uw rijvaardigheid of op het vermogen om machines te bedienen. Wacht tot deze bijwerkingen zijn verdwenen voordat u een voertuig bestuurt of machines bedient.

3. Hoe wordt dit middel toegediend?

Comirnaty JN.1 wordt toegediend als een injectie van 0,3 ml in een spier van uw bovenarm.
U krijgt 1 injectie toegediend, ongeacht of u eerder een COVID-19-vaccin heeft gekregen.

Bent u eerder gevaccineerd met een COVID-19-vaccin? Dan mag u een dosis van Comirnaty JN.1 pas ten minste 3 maanden na de meest recente dosis krijgen.

Als het afweersysteem van uw lichaam minder goed werkt, is het mogelijk dat u aanvullende doses van Comirnaty JN.1 krijgt.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van Comirnaty JN.1? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk vaccin kan ook Comirnaty JN.1 bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen: komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers
- pijn en zwelling op de plaats van injectie
- vermoeidheid, hoofdpijn
- spierpijn, gewrichtspijn
- koude rillingen, koorts
- diarree

Sommige van deze bijwerkingen kwamen enigszins vaker voor bij jongeren van 12 tot 15 jaar dan bij volwassenen.

Vaak voorkomende bijwerkingen: komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers
- roodheid op de plaats van injectie
- misselijkheid, overgeven
- vergrote lymfeklieren (vaker waargenomen na een boosterdosis)

Soms voorkomende bijwerkingen: komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers
- zich onwel voelen, gevoel van zwakte, gebrek aan energie, slaperigheid
- pijn in de arm
- slapeloosheid
- jeuk op de plaats van injectie
- allergische reacties zoals huiduitslag of jeuk
- minder trek in eten
- duizeligheid
- heel erg veel zweten, nachtzweten

Zelden voorkomende bijwerkingen: komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers
- tijdelijk afhangend gezicht aan één zijde
- allergische reacties zoals uitslag op de huid met roze bulten en erge jeuk (netelroos) of zwelling van het gezicht

Zeer zelden voorkomende bijwerkingen: komen voor bij maximaal 1 op de 10.000 gebruikers
- ontsteking van de hartspier (myocarditis) of ontsteking van het hartzakje (pericarditis) die kan leiden tot kortademigheid, hartkloppingen of pijn op de borst

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
- ernstige allergische reactie
- uitgebreide zwelling van de arm waar het vaccin is toegediend
- zwelling van het gezicht (zwelling van het gezicht kan optreden bij patiënten die eerder huidvullers (‘fillers’) toegediend hebben gekregen)
- een huidreactie die rode vlekken of plekken op de huid veroorzaakt die eruit kunnen zien als een schietschijf met een donkerrood centrum omgeven door blekere rode ringen (erythema multiforme)
- een ongewoon gevoel in de huid, zoals een tintelend of kriebelend gevoel (paresthesie)
- minder gevoel in of gevoeligheid van met name de huid bij aanraken (hypo-esthesie)
- hevige menstruele bloedingen (de meeste gevallen bleken niet ernstig en tijdelijk van aard te zijn)

Het melden van bijwerkingen
Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe wordt dit middel bewaard?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

De volgende informatie over bewaren, uiterste houdbaarheidsdatum en gebruik en hanteren is bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en het etiket na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

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

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Het vaccin wordt bevroren bij -90 °C tot -60 °C ontvangen. Bevroren vaccin kan na ontvangst bij -90 °C tot -60 °C of bij 2 °C tot 8 °C worden bewaard.

Bevroren plastic voorgevulde spuiten: Moeten vóór gebruik worden ontdooid. Een verpakking van 10 voorgevulde spuiten kan worden ontdooid bij 2 °C tot 8 °C. Het kan 2 uur duren om deze te ontdooien. Zorg ervoor dat de voorgevulde spuiten vóór gebruik volledig ontdooid zijn.

Als alternatief kan een verpakking met 10 voorgevulde spuiten gedurende 60 minuten bij kamertemperatuur (maximaal 30 °C) worden ontdooid.
Wanneer een afzonderlijke voorgevulde spuit buiten de doos bij kamertemperatuur (maximaal 30 °C) is ontdooid, moet de voorgevulde spuit onmiddellijk worden gebruikt.

Ontdooide (eerder bevroren) plastic voorgevulde spuiten: Na verwijdering uit de vriezer kunnen de voorgevulde spuiten gedurende maximaal 10 weken bij 2 °C tot 8 °C worden bewaard; de gedrukte uiterste houdbaarheidsdatum (EXP) mag niet worden overschreden. Bij verplaatsen van de voorgevulde spuiten naar bewaring bij 2 °C tot 8 °C, moet de uiterste houdbaarheidsdatum op de doos worden bijgewerkt. Wanneer deze bij 2 °C tot 8 °C worden ontvangen, moet worden gecontroleerd of de uiterste houdbaarheidsdatum is bijgewerkt. Na ontdooien mag het vaccin niet opnieuw worden ingevroren.

Vóór gebruik kunnen de ontdooide voorgevulde spuiten gedurende maximaal 12 uur bij een temperatuur tussen 8 °C en 30 °C worden bewaard en bij kamerlichtcondities worden gehanteerd.

Gebruik dit vaccin niet als u verkleuring of vreemde deeltjes ziet.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in het mRNA-vaccin tegen COVID-19 (nucleoside-gemodificeerd) wordt bretovameran genoemd.
  - Elke voorgevulde spuit bevat 1 dosis van 0,3 ml met 30 microgram bretovameran.
- De andere stoffen in dit middel zijn:
  - ((4-hydroxybutyl)azaandiyl)bis(hexaan-6,1-diyl)bis(2-hexyldecanoaat) (ALC-0315)
  - 2-[(polyethyleenglycol)-2000]-N,N-ditetradecylacetamide (ALC-0159)
  - 1,2-distearoyl-sn-glycero-3-fosfocholine (DSPC)
  - cholesterol
  - trometamol
  - trometamolhydrochloride
  - sucrose
  - water voor injectie

Hoe ziet Comirnaty JN.1 eruit en hoeveel zit er in een verpakking?
Het vaccin is een witte tot gebroken witte dispersie (pH: 6,9 – 7,9) geleverd in een voorgevulde spuit (lange plastic [cyclisch olefine copolymeer] spuit van 1 ml) met een zuigerstop (synthetisch broombutylrubber) en een tipdop (synthetisch broombutylrubber) zonder naald.

Verpakkingsgrootte: 10 voorgevulde spuiten

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen
BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Duitsland
Telefoon: +49 6131 9084-0
Fax: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

Fabrikanten
BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 – 19
55116 Mainz
Duitsland

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
België

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

- **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 A.E., 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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Scan de code met een mobiel toestel om de bijsluiter in verschillende talen te krijgen.

URL: www.comirnatyglobal.com

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: https://www.ema.europa.eu.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:
Comirnaty JN.1 moet intramusculair worden toegediend als een enkele dosis van 0,3 ml, ongeacht de voorafgaande COVID-19-vaccinatiestatus.

Voor personen die eerder zijn gevaccineerd met een COVID-19-vaccin moet Comirnaty JN.1 ten minste 3 maanden na de meest recente dosis van een COVID-19-vaccin worden toegediend.

Aan personen die ernstig immuungecompromitteerd zijn, kunnen aanvullende doses worden gegeven.

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

Instructies voor hanteren vóór gebruik
Comirnaty JN.1 moet door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg worden bereid met een aseptische techniek om de steriliteit van de bereide dispersie te verzekeren.

Instructies die van toepassing zijn op voorgevulde spuiten

Plastic voorgevulde spuiten
- Bevroren voorgevulde spuiten moeten vóór gebruik volledig worden ontdooid.
  - Een verpakking van 10 voorgevulde spuiten kan bij 2 °C tot 8 °C worden ontdooid. Het kan 2 uur duren om deze te ontdooien.
  - Als alternatief kan een doos met 10 bevroren voorgevulde spuiten gedurende 60 minuten bij kamertemperatuur (maximaal 30 °C) worden ontdooid.
- Als een afzonderlijke voorgevulde spuit bij kamertemperatuur (maximaal 30 °C) buiten de doos wordt ontdooid, moet deze onmiddellijk worden gebruikt.
- Wanneer de voorgevulde spuiten naar bewaring bij 2 °C tot 8 °C worden verplaatst, moet de houdbaarheidsdatum op de doos worden bijgewerkt. Als deze bij 2 °C tot 8 °C worden ontvangen, moet worden gecontroleerd of de houdbaarheidsdatum is bijgewerkt.
- Ontdooide (eerder bevroren) voorgevulde spuiten kunnen maximaal 10 weken bij 2 °C tot 8 °C worden bewaard; de gedrukte uiterste houdbaarheidsdatum (EXP) mag niet worden overschreden. Wanneer het vaccin ontdooid is, mag het niet opnieuw worden ingevroren.
- Vóór gebruik kunnen de ontdooide voorgevulde spuiten maximaal 12 uur bij een temperatuur tussen 8 °C en 30 °C worden bewaard en bij kamerlichtcondities worden gehanteerd.
- Verwijder de tipdop door deze langzaam tegen de klok in te draaien. Niet schudden. Bevestig een naald die geschikt is voor intramusculaire injectie en dien het volledige volume toe.

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

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Comirnaty JN.1 30 microgram/dosis dispersie voor injectie in een voorgevulde spuit (glas)
Volwassenen en jongeren vanaf 12 jaar
COVID-19-mRNA-vaccin
bretovameran

▼Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit vaccin toegediend krijgt want er staat belangrijke informatie in voor u.
- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Comirnaty JN.1 en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit middel toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe wordt dit middel bewaard?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Comirnaty JN.1 en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Comirnaty JN.1 is een vaccin dat wordt gebruikt om COVID-19, veroorzaakt door het coronavirus (SARS-CoV-2), te voorkomen.

Comirnaty JN.1 30 microgram/dosis dispersie voor injectie wordt gegeven aan volwassenen en jongeren van 12 jaar en ouder.

Het vaccin zet het immuunsysteem (de natuurlijke afweer van het lichaam) aan tot het produceren van antistoffen en bloedcellen die tegen het virus werken, waardoor bescherming wordt geboden tegen COVID-19.

Aangezien Comirnaty JN.1 niet het virus zelf bevat om voor de immuniteit te zorgen, kan het bij u geen COVID-19 veroorzaken.

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

2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen?
- U bent allergisch voor de werkzame stof of voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?
Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit vaccin toegediend krijgt als u:
- ooit een ernstige allergische reactie of moeite met ademen heeft gehad na injectie van een ander vaccin of nadat u in het verleden dit vaccin heeft gekregen

- zenuwachtig bent voor het vaccinatieproces of ooit bent flauwgevallen na een naaldprik
- een ernstige ziekte of een infectie heeft met hoge koorts. U kunt echter wel uw vaccinatie krijgen als u lichte koorts of een infectie van de bovenste luchtwegen, zoals een verkoudheid, heeft
- een bloedingsprobleem heeft, snel blauwe plekken krijgt of een geneesmiddel gebruikt dat bloedstolsels voorkomt
- een verzwakte afweer van uw lichaam heeft door een ziekte zoals een hiv-infectie, of door een geneesmiddel zoals corticosteroïde dat invloed heeft op de afweer van uw lichaam

Er is een verhoogd risico op myocarditis (ontsteking van de hartspier) en pericarditis (ontsteking van het hartzakje) na vaccinatie met Comirnaty (zie rubriek 4). Deze aandoeningen kunnen binnen enkele dagen na vaccinatie optreden en deden zich voornamelijk voor binnen 14 dagen. Ze werden vaker waargenomen na de tweede vaccinatie, en vaker bij jongens en jonge mannen. Het risico op myocarditis en pericarditis lijkt lager te zijn bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar dan bij kinderen van 12 tot en met 17 jaar. De meeste gevallen van myocarditis en pericarditis herstellen. In sommige gevallen was ondersteuning op de intensive care nodig en er zijn dodelijke gevallen voorgekomen. Na vaccinatie moet u alert zijn op tekenen van myocarditis en pericarditis, zoals kortademigheid, hartkloppingen en pijn op de borst, en onmiddellijk medische hulp inroepen indien deze optreden.

Zoals met elk vaccin is het mogelijk dat Comirnaty JN.1 geen volledige bescherming biedt bij alle personen die het vaccin toegediend krijgen. Ook is het niet bekend hoelang u beschermd zult zijn.

Bij personen bij wie het afweersysteem van het lichaam minder goed werkt, is het mogelijk dat de werkzaamheid van Comirnaty JN.1 minder is. Als het afweersysteem van uw lichaam minder goed werkt, is het mogelijk dat u aanvullende doses van Comirnaty JN.1 krijgt. In die gevallen moet u fysieke voorzorgsmaatregelen blijven toepassen om COVID-19 te helpen vermijden. Bovendien moeten uw nauwe contacten zoals gebruikelijk gevaccineerd zijn. U moet de gepaste persoonlijke aanbevelingen met uw arts bespreken.

Kinderen
Comirnaty JN.1 30 microgram/dosis dispersie voor injectie wordt niet aanbevolen voor kinderen jonger dan 12 jaar.

Er zijn pediatrische formuleringen beschikbaar voor baby’s van 6 maanden en ouder en kinderen jonger dan 12 jaar. Zie voor meer informatie de bijsluiter voor andere formuleringen.

Het vaccin wordt niet aanbevolen voor baby’s jonger dan 6 maanden.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?
Gebruikt u naast Comirnaty JN.1 nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan, bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken of heeft u kort geleden een ander vaccin toegediend gekregen? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Comirnaty JN.1 kan op hetzelfde moment worden gegeven als een griepvaccin.

Zwangerschap en borstvoeding
Bent u zwanger of denkt u zwanger te zijn? Neem dan contact op met uw arts, verpleegkundige of apotheker voordat u dit vaccin toegediend krijgt.

Er zijn nog geen gegevens beschikbaar over het gebruik van Comirnaty JN.1 tijdens de zwangerschap. Uit een grote hoeveelheid informatie over zwangere vrouwen die tijdens het tweede en derde trimester gevaccineerd zijn met het oorspronkelijk goedgekeurde Comirnaty-vaccin, blijken echter geen negatieve effecten op de zwangerschap of de pasgeboren baby. Hoewel informatie over effecten op de zwangerschap of de pasgeboren baby na vaccinatie in het eerste trimester beperkt is, is er geen verhoogd risico op een miskraam waargenomen. Comirnaty JN.1 kan tijdens de zwangerschap worden gebruikt.

Er zijn nog geen gegevens beschikbaar over het gebruik van Comirnaty JN.1 tijdens borstvoeding. Er worden echter geen effecten verwacht op de pasgeborene/baby die borstvoeding krijgt. Uit gegevens over vrouwen die borstvoeding gaven na vaccinatie met het oorspronkelijk goedgekeurde Comirnaty-vaccin, blijkt er geen risico te zijn op negatieve effecten bij pasgeborenen/baby's die borstvoeding krijgen. Comirnaty JN.1 kan worden toegediend tijdens de borstvoeding.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines
Sommige bijwerkingen van de vaccinatie die in rubriek 4 (Mogelijke bijwerkingen) worden genoemd, kunnen tijdelijk invloed hebben op uw rijvaardigheid of op het vermogen om machines te bedienen. Wacht tot deze bijwerkingen zijn verdwenen voordat u een voertuig bestuurt of machines bedient.

3. Hoe wordt dit middel toegediend?

Comirnaty JN.1 wordt toegediend als een injectie van 0,3 ml in een spier van uw bovenarm.
U krijgt 1 injectie toegediend, ongeacht of u eerder een COVID-19-vaccin heeft gekregen.

Bent u eerder gevaccineerd met een COVID-19-vaccin? Dan mag u een dosis van Comirnaty JN.1 pas ten minste 3 maanden na de meest recente dosis krijgen.

Als het afweersysteem van uw lichaam minder goed werkt, is het mogelijk dat u aanvullende doses van Comirnaty JN.1 krijgt.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van Comirnaty JN.1? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk vaccin kan ook Comirnaty JN.1 bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen: komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers
- pijn en zwelling op de plaats van injectie
- vermoeidheid, hoofdpijn
- spierpijn, gewrichtspijn
- koude rillingen, koorts
- diarree

Sommige van deze bijwerkingen kwamen enigszins vaker voor bij jongeren van 12 tot 15 jaar dan bij volwassenen.

Vaak voorkomende bijwerkingen: komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers
- roodheid op de plaats van injectie
- misselijkheid, overgeven
- vergrote lymfeklieren (vaker waargenomen na een boosterdosis)

Soms voorkomende bijwerkingen: komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers
- zich onwel voelen, gevoel van zwakte, gebrek aan energie, slaperigheid
- pijn in de arm
- slapeloosheid
- jeuk op de plaats van injectie
- allergische reacties zoals huiduitslag of jeuk
- minder trek in eten
- duizeligheid
- heel erg veel zweten, nachtzweten

Zelden voorkomende bijwerkingen: komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers
- tijdelijk afhangend gezicht aan één zijde
- allergische reacties zoals uitslag op de huid met roze bulten en erge jeuk (netelroos) of zwelling van het gezicht

Zeer zelden voorkomende bijwerkingen: komen voor bij maximaal 1 op de 10.000 gebruikers
- ontsteking van de hartspier (myocarditis) of ontsteking van het hartzakje (pericarditis) die kan leiden tot kortademigheid, hartkloppingen of pijn op de borst

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
- ernstige allergische reactie
- uitgebreide zwelling van de arm waar het vaccin is toegediend
- zwelling van het gezicht (zwelling van het gezicht kan optreden bij patiënten die eerder huidvullers (‘fillers’) toegediend hebben gekregen)
- een huidreactie die rode vlekken of plekken op de huid veroorzaakt die eruit kunnen zien als een schietschijf met een donkerrood centrum omgeven door blekere rode ringen (erythema multiforme)
- een ongewoon gevoel in de huid, zoals een tintelend of kriebelend gevoel (paresthesie)
- minder gevoel in of gevoeligheid van met name de huid bij aanraken (hypo-esthesie)
- hevige menstruele bloedingen (de meeste gevallen bleken niet ernstig en tijdelijk van aard te zijn)

Het melden van bijwerkingen
Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe wordt dit middel bewaard?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

De volgende informatie over bewaren, uiterste houdbaarheidsdatum en gebruik en hanteren is bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en het etiket na EXP.

Bewaren bij 2 °C tot 8 °C. NIET IN DE VRIEZER BEWAREN.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Het vaccin wordt bij 2 °C tot 8 °C (alleen gekoeld) ontvangen en bewaard.

Vóór gebruik kunnen de voorgevulde spuiten maximaal 12 uur bij een temperatuur tussen 8 °C en 30 °C worden bewaard en bij kamerlichtcondities worden gehanteerd.

Gebruik dit vaccin niet als u verkleuring of vreemde deeltjes ziet.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in het mRNA-vaccin tegen COVID-19 (nucleoside-gemodificeerd) wordt bretovameran genoemd.
  - Elke voorgevulde spuit bevat 1 dosis van 0,3 ml met elk 30 microgram bretovameran.
- De andere stoffen in dit middel zijn:
  - ((4-hydroxybutyl)azaandiyl)bis(hexaan-6,1-diyl)bis(2-hexyldecanoaat) (ALC-0315)
  - 2-[(polyethyleenglycol)-2000]-N,N-ditetradecylacetamide (ALC-0159)
  - 1,2-distearoyl-sn-glycero-3-fosfocholine (DSPC)
  - cholesterol
  - trometamol
  - trometamolhydrochloride
  - sucrose
  - water voor injectie

Hoe ziet Comirnaty JN.1 eruit en hoeveel zit er in een verpakking?
Het vaccin is een witte tot gebroken witte dispersie (pH: 6,9 – 7,9) geleverd in een voorgevulde spuit (spuit van type I-glas) met een zuigerstop (synthetisch broombutylrubber) en een tipdop (synthetisch broombutylrubber) zonder naald.

Verpakkingsgrootte: 10 voorgevulde spuiten

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen
BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Duitsland
Telefoon: +49 6131 9084-0
Fax: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

Fabrikanten
BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 – 19
55116 Mainz
Duitsland

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
België

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

- **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 A.E., 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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Scan de code met een mobiel toestel om de bijsluiter in verschillende talen te krijgen.

URL: www.comirnatyglobal.com

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: https://www.ema.europa.eu.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:
Comirnaty JN.1 moet intramusculair worden toegediend als een enkele dosis van 0,3 ml, ongeacht de voorafgaande COVID-19-vaccinatiestatus.

Voor personen die eerder zijn gevaccineerd met een COVID-19-vaccin moet Comirnaty JN.1 ten minste 3 maanden na de meest recente dosis van een COVID-19-vaccin worden toegediend.

Aan personen die ernstig immuungecompromitteerd zijn, kunnen aanvullende doses worden gegeven.

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

Instructies voor hanteren vóór gebruik
Comirnaty JN.1 moet door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg worden bereid met een aseptische techniek om de steriliteit van de bereide dispersie te verzekeren.

Instructies die van toepassing zijn op voorgevulde spuiten

Glazen voorgevulde spuiten

- Vóór gebruik kunnen de voorgevulde spuiten maximaal 12 uur bij een temperatuur tussen 8 °C en 30 °C worden bewaard en bij kamerlichtcondities worden gehanteerd.
- Verwijder de tipdop door deze langzaam tegen de klok in te draaien. Niet schudden. Bevestig een naald die geschikt is voor intramusculaire injectie en dien het volledige volume toe.

Verwijderen

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

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Comirnaty JN.1 10 microgram/dosis concentraat voor dispersie voor injectie
Kinderen van 5 tot en met 11 jaar
COVID-19-mRNA-vaccin
bretovameran

▼Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die uw kind eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat uw kind dit vaccin toegediend krijgt want er staat belangrijke informatie in voor uw kind.
- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met de arts, apotheker of verpleegkundige van uw kind.
- Krijgt uw kind last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt uw kind een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met de arts, apotheker of verpleegkundige van uw kind.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Comirnaty JN.1 en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag uw kind dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit middel toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe wordt dit middel bewaard?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Comirnaty JN.1 en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Comirnaty JN.1 is een vaccin dat wordt gebruikt om COVID-19, veroorzaakt door het coronavirus (SARS-CoV-2), te voorkomen.

Comirnaty JN.1 10 microgram/dosis concentraat voor dispersie voor injectie wordt gegeven aan kinderen van 5 tot en met 11 jaar.

Het vaccin zet het immuunsysteem (de natuurlijke afweer van het lichaam) aan tot het produceren van antistoffen en bloedcellen die tegen het virus werken, waardoor bescherming wordt geboden tegen COVID-19.

Aangezien Comirnaty JN.1 niet het virus zelf bevat om voor de immuniteit te zorgen, kan het bij uw kind geen COVID-19 veroorzaken.

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

2. Wanneer mag uw kind dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag uw kind dit middel niet toegediend krijgen?
- Uw kind is allergisch voor de werkzame stof of voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?
Neem contact op met de arts, apotheker of verpleegkundige van uw kind voordat uw kind dit vaccin toegediend krijgt als uw kind:

- ooit een ernstige allergische reactie of moeite met ademen heeft gehad na injectie van een ander vaccin of nadat uw kind in het verleden dit vaccin heeft gekregen
- zenuwachtig is voor het vaccinatieproces of ooit is flauwgevallen na een naaldprik
- een ernstige ziekte of een infectie heeft met hoge koorts. Uw kind kan echter wel de vaccinatie krijgen als hij/zij lichte koorts of een infectie van de bovenste luchtwegen, zoals een verkoudheid, heeft
- een bloedingsprobleem heeft, snel blauwe plekken krijgt of een geneesmiddel gebruikt dat bloedstolsels voorkomt
- een verzwakte afweer van het lichaam heeft door een ziekte zoals een hiv-infectie, of door een geneesmiddel zoals corticosteroïde dat invloed heeft op de afweer van het lichaam

Er is een verhoogd risico op myocarditis (ontsteking van de hartspier) en pericarditis (ontsteking van het hartzakje) na vaccinatie met Comirnaty (zie rubriek 4). Deze aandoeningen kunnen binnen enkele dagen na vaccinatie optreden en deden zich voornamelijk voor binnen 14 dagen. Ze werden vaker waargenomen na de tweede vaccinatie, en vaker bij jongens en jonge mannen. Het risico op myocarditis en pericarditis lijkt lager te zijn bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar dan bij kinderen van 12 tot en met 17 jaar. De meeste gevallen van myocarditis en pericarditis herstellen. In sommige gevallen was ondersteuning op de intensive care nodig en er zijn dodelijke gevallen voorgekomen. Na vaccinatie moet u alert zijn op tekenen van myocarditis en pericarditis, zoals kortademigheid, hartkloppingen en pijn op de borst, en onmiddellijk medische hulp inroepen indien deze optreden.

Zoals met elk vaccin is het mogelijk dat Comirnaty JN.1 geen volledige bescherming biedt bij alle personen die het vaccin toegediend krijgen. Ook is het niet bekend hoelang uw kind beschermd zal zijn.

Bij personen bij wie het afweersysteem van het lichaam minder goed werkt, is het mogelijk dat de werkzaamheid van Comirnaty JN.1 minder is. Als het afweersysteem van het lichaam van uw kind minder goed werkt, is het mogelijk dat hij/zij aanvullende doses van Comirnaty JN.1 krijgt. In die gevallen moet uw kind fysieke voorzorgsmaatregelen blijven toepassen om COVID-19 te helpen vermijden. Bovendien moeten nauwe contacten van uw kind zoals gebruikelijk gevaccineerd zijn. U moet de gepaste persoonlijke aanbevelingen met de arts van uw kind bespreken.

Kinderen
Comirnaty JN.1 10 microgram/dosis concentraat voor dispersie voor injectie wordt niet aanbevolen voor kinderen jonger dan 5 jaar.

Er zijn pediatrische formuleringen beschikbaar voor baby’s en kinderen van 6 maanden tot en met 4 jaar oud. Zie voor meer informatie de bijsluiter voor andere formuleringen.

Het vaccin wordt niet aanbevolen voor baby’s jonger dan 6 maanden.

Gebruikt uw kind nog andere geneesmiddelen?
Gebruikt uw kind naast Comirnaty JN.1 nog andere geneesmiddelen, heeft uw kind dat kort geleden gedaan, bestaat de mogelijkheid dat uw kind binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken of heeft uw kind kort geleden een ander vaccin toegediend gekregen? Vertel dat dan de arts of apotheker van uw kind.

Zwangerschap en borstvoeding
Is uw kind zwanger? Neem dan contact op met de arts, verpleegkundige of apotheker van uw kind voordat uw kind dit vaccin toegediend krijgt.

Er zijn nog geen gegevens beschikbaar over het gebruik van Comirnaty JN.1 tijdens de zwangerschap. Uit een grote hoeveelheid informatie over zwangere vrouwen die tijdens het tweede en derde trimester gevaccineerd zijn met het oorspronkelijk goedgekeurde Comirnaty-vaccin, blijken echter geen

negatieve effecten op de zwangerschap of de pasgeboren baby. Hoewel informatie over effecten op de zwangerschap of de pasgeboren baby na vaccinatie in het eerste trimester beperkt is, is er geen verhoogd risico op een miskraam waargenomen. Comirnaty JN.1 kan tijdens de zwangerschap worden gebruikt.

Er zijn nog geen gegevens beschikbaar over het gebruik van Comirnaty JN.1 tijdens borstvoeding. Er worden echter geen effecten verwacht op de pasgeborene/baby die borstvoeding krijgt. Uit gegevens over vrouwen die borstvoeding gaven na vaccinatie met het oorspronkelijk goedgekeurde Comirnaty-vaccin, blijkt er geen risico te zijn op negatieve effecten bij pasgeborenen/baby's die borstvoeding krijgen. Comirnaty JN.1 kan worden toegediend tijdens de borstvoeding.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines
Sommige bijwerkingen van de vaccinatie die in rubriek 4 (Mogelijke bijwerkingen) worden genoemd, kunnen tijdelijk invloed hebben op het vermogen van uw kind om machines te bedienen of het uitvoeren van activiteiten zoals fietsen. Wacht tot deze bijwerkingen zijn verdwenen alvorens activiteiten te hervatten waarbij de volledige aandacht van uw kind nodig is.

3. Hoe wordt dit middel toegediend?

Comirnaty JN.1 wordt na verdunning toegediend als een injectie van 0,2 ml in een spier van de bovenarm van uw kind.

Uw kind krijgt 1 injectie toegediend, ongeacht of hij/zij eerder een COVID-19-vaccin heeft gekregen.

Is uw kind eerder gevaccineerd met een COVID-19-vaccin? Dan mag hij/zij een dosis van Comirnaty JN.1 pas ten minste 3 maanden na de meest recente dosis krijgen.

Als het afweersysteem van het lichaam van uw kind minder goed werkt, is het mogelijk dat hij/zij aanvullende doses van Comirnaty JN.1 krijgt.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van Comirnaty JN.1? Neem dan contact op met de arts, apotheker of verpleegkundige van uw kind.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk vaccin kan ook Comirnaty JN.1 bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen: komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers
- pijn en zwelling op de plaats van injectie
- vermoeidheid, hoofdpijn
- spierpijn, gewrichtspijn
- koude rillingen, koorts
- diarree

Vaak voorkomende bijwerkingen: komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers
- misselijkheid, overgeven
- roodheid op de plaats van injectie ('zeer vaak' voor 5 tot en met 11 jaar)
- vergrote lymfeklieren (vaker waargenomen na een boosterdosis)

Soms voorkomende bijwerkingen: komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers
- zich onwel voelen, gevoel van zwakte, gebrek aan energie, slaperigheid
- pijn in de arm
- slapeloosheid

- jeuk op de plaats van injectie
- allergische reacties zoals huiduitslag of jeuk
- minder trek in eten
- duizeligheid
- heel erg veel zweten, nachtzweten

Zelden voorkomende bijwerkingen: komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers
- tijdelijk afhangend gezicht aan één zijde
- allergische reacties zoals uitslag op de huid met roze bulten en erge jeuk (netelroos) of zwelling van het gezicht

Zeer zelden voorkomende bijwerkingen: komen voor bij maximaal 1 op de 10.000 gebruikers
- ontsteking van de hartspier (myocarditis) of ontsteking van het hartzakje (pericarditis) die kan leiden tot kortademigheid, hartkloppingen of pijn op de borst

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
- ernstige allergische reactie
- uitgebreide zwelling van de arm waar het vaccin is toegediend
- zwelling van het gezicht (zwelling van het gezicht kan optreden bij patiënten die eerder huidvullers (‘fillers’) toegediend hebben gekregen)
- een huidreactie die rode vlekken of plekken op de huid veroorzaakt die eruit kunnen zien als een schietschijf met een donkerrood centrum omgeven door blekere rode ringen (erythema multiforme)
- een ongewoon gevoel in de huid, zoals een tintelend of kriebelend gevoel (paresthesie)
- minder gevoel in of gevoeligheid van met name de huid bij aanraken (hypo-esthesie)
- hevige menstruele bloedingen (de meeste gevallen bleken niet ernstig en tijdelijk van aard te zijn)

Het melden van bijwerkingen
Krijgt uw kind last van bijwerkingen, neem dan contact op met de arts, apotheker of verpleegkundige van uw kind. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe wordt dit middel bewaard?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

De volgende informatie over bewaren, uiterste houdbaarheidsdatum en gebruik en hanteren is bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en het etiket na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

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

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Het vaccin wordt bevroren bij -90 °C tot -60 °C ontvangen. Bevroren vaccin kan na ontvangst bij -90 °C tot -60 °C of bij 2 °C tot 8 °C worden bewaard.

Wanneer het vaccin bevroren bij -90 °C tot -60 °C wordt bewaard, kunnen verpakkingen met 10 injectieflacons gedurende 4 uur worden ontdooid bij 2 °C tot 8 °C of kunnen afzonderlijke injectieflacons gedurende 30 minuten worden ontdooid bij kamertemperatuur (maximaal 30 °C).

Ontdooide (eerder bevroren) injectieflacons: Na verwijdering uit de vriezer kan de ongeopende injectieflacon gekoeld bij 2 °C tot 8 °C worden bewaard en getransporteerd gedurende maximaal 10 weken; de gedrukte uiterste houdbaarheidsdatum (EXP) mag niet worden overschreden. Op de omdoos moet de nieuwe uiterste houdbaarheidsdatum bij 2 °C tot 8 °C worden genoteerd. Na ontdooien mag het vaccin niet opnieuw worden ingevroren.

Vóór gebruik kunnen de ongeopende injectieflacons maximaal 12 uur bij een temperatuur tussen 8 °C en 30 °C worden bewaard.

Ontdooide injectieflacons kunnen bij kamerlichtcondities worden gehanteerd.

Na verdunning moet het vaccin worden bewaard bij 2 °C tot 30 °C en binnen 12 uur worden gebruikt, inclusief een transporttijd van maximaal 6 uur. Ongebruikt vaccin moet worden weggegooid.

Gebruik dit vaccin niet als u verkleuring of vreemde deeltjes in de verdunning ziet.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?
- De werkzame stof in het mRNA-vaccin tegen COVID-19 (nucleoside-gemodificeerd) wordt bretovameran genoemd. Na verdunning bevat de injectieflacon 10 doses van 0,2 ml met elk 10 microgram bretovameran.
- De andere stoffen in dit middel zijn:
  - ((4-hydroxybutyl)azaandiyl)bis(hexaan-6,1-diyl)bis(2-hexyldecanoaat) (ALC-0315)
  - 2-[(polyethyleenglycol)-2000]-N,N-ditetradecylacetamide (ALC-0159)
  - 1,2-distearoyl-sn-glycero-3-fosfocholine (DSPC)
  - cholesterol
  - trometamol
  - trometamolhydrochloride
  - sucrose
  - water voor injectie

Hoe ziet Comirnaty JN.1 eruit en hoeveel zit er in een verpakking?
Het vaccin is een witte tot gebroken witte dispersie (pH: 6,9 - 7,9) geleverd in een heldere injectieflacon voor meervoudige dosering (type I-glas) van 2 ml, met een rubberen stop en een oranje plastic flip-offdop met aluminium verzegeling. Elke injectieflacon bevat 10 doses.

Verpakkingsgrootte: 10 injectieflacons

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen
BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Duitsland
Telefoon: +49 6131 9084-0
Fax: +49 6131 9084-2121

service@biontech.de

Fabrikanten
BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 - 19
55116 Mainz
Duitsland

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
België

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

- **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 A.E., 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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Scan de code met een mobiel toestel om de bijsluiter in verschillende talen te krijgen.

URL: www.comirnatyglobal.com

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: https://www.ema.europa.eu.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:
Na verdunning moet Comirnaty JN.1 intramusculair worden toegediend als een enkele dosis van 0,2 ml, ongeacht de voorafgaande COVID-19-vaccinatiestatus.

Voor personen die eerder zijn gevaccineerd met een COVID-19-vaccin moet Comirnaty JN.1 ten minste 3 maanden na de meest recente dosis van een COVID-19-vaccin worden toegediend.

Bij personen die ernstig immuungecompromitteerd zijn, kunnen aanvullende doses worden gegeven.

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

Instructies voor hanteren vóór gebruik
Comirnaty JN.1 moet door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg worden bereid met een aseptische techniek om de steriliteit van de bereide dispersie te verzekeren.

- **Controleer** of de injectieflacon een **oranje plastic dop** heeft en of de **productnaam Comirnaty JN.1 10 microgram/dosis concentraat voor dispersie voor injectie** is (kinderen van 5 tot en met 11 jaar).
- Als de injectieflacon een andere productnaam vermeldt op het etiket, raadpleeg dan de Samenvatting van de productkenmerken voor die formulering.
- Als de injectieflacon bevroren wordt bewaard, moet de inhoud vóór gebruik worden ontdooid. Breng bevroren injectieflacons over naar een omgeving van 2 °C tot 8 °C om te ontdooien; het kan 4 uur duren om een verpakking met 10 injectieflacons te ontdooien. Zorg ervoor dat de injectieflacons vóór gebruik volledig zijn ontdooid.
- Wanneer de injectieflacons naar bewaring bij 2 °C tot 8 °C worden verplaatst, moet de houdbaarheidsdatum op de doos worden bijgewerkt.
- Ongeopende injectieflacons kunnen **maximaal 10 weken bij 2 °C tot 8 °C worden bewaard**; de gedrukte uiterste houdbaarheidsdatum (EXP) mag niet worden overschreden.
- Als alternatief kunnen afzonderlijke, bevroren injectieflacons gedurende 30 minuten bij temperaturen tot 30 °C worden ontdooid.
- Vóór gebruik kan de ongeopende injectieflacon maximaal 12 uur bij een temperatuur tot 30 °C worden bewaard. Ontdooide injectieflacons kunnen bij kamerlichtcondities worden gehanteerd.

Verdunnen

- Laat de ontdooide injectieflacon op kamertemperatuur komen en keer de injectieflacon voorafgaand aan verdunning voorzichtig 10 maal om. Niet schudden.
- Vóór verdunning kan de ontdooide dispersie witte tot gebroken witte, ondoorzichtige, amorfe deeltjes bevatten.
- Verdun het ontdooide vaccin in zijn oorspronkelijke injectieflacon met **1,3 ml natriumchlorideoplossing (9 mg/ml; 0,9%) voor injectie** met behulp van een naald van 21 gauge of dunner en aseptische technieken.

- Maak, alvorens de naald te verwijderen uit de stop van de injectieflacon, de druk in de injectieflacon gelijk door 1,3 ml lucht op te trekken in de lege spuit voor verdunningsmiddel.
- Keer de verdunde dispersie voorzichtig 10 maal om. Niet schudden.
- Het verdunde vaccin moet een witte tot gebroken witte dispersie zijn waarin geen deeltjes zichtbaar zijn. Gebruik het verdunde vaccin niet als er vreemde deeltjes aanwezig zijn of als er sprake is van verkleuring.
- Noteer na verdunning op de injectieflacons de **betreffende datum en het betreffende tijdstip voor weggooien**.
- Bewaar ze **na verdunning** bij 2 °C tot 30 °C en gebruik ze binnen **12 uur**.
- Vries de verdunde dispersie niet in en schud er niet mee. Laat de verdunde dispersie, indien gekoeld, vóór gebruik op kamertemperatuur komen.

Bereiden van doses van 0,2 ml
- Na verdunning bevat de injectieflacon 2,6 ml, waaruit 10 doses van 0,2 ml kunnen worden opgetrokken.
- Reinig op aseptische wijze de stop van de injectieflacon met een antiseptisch doekje voor eenmalig gebruik.
- Trek 0,2 ml Comirnaty JN.1 op voor kinderen van 5 tot en met 11 jaar.
  Gebruik **spuiten en/of naalden met een kleine dode ruimte** om 10 doses uit een enkele injectieflacon te kunnen optrekken. De dode ruimte van de combinatie van spuit en naald mag maximaal 35 microliter zijn. Als standaardspuiten en -naalden worden gebruikt, is er mogelijk niet voldoende volume om tien doses uit een enkele injectieflacon op te trekken.
- Elke dosis moet 0,2 ml vaccin bevatten.
- Gooi de injectieflacon en het overblijvende volume weg als de hoeveelheid vaccin die in de injectieflacon overblijft, geen volledige dosis van 0,2 ml kan opleveren.
- Gooi ongebruikt vaccin binnen 12 uur na verdunning weg.

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

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Comirnaty JN.1 10 microgram/dosis dispersie voor injectie
Kinderen van 5 tot en met 11 jaar
COVID-19-mRNA-vaccin
bretovameran

▼Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die uw kind eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat uw kind dit vaccin toegediend krijgt want er staat belangrijke informatie in voor uw kind.
- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met de arts, apotheker of verpleegkundige van uw kind.
- Krijgt uw kind last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt uw kind een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met de arts, apotheker of verpleegkundige van uw kind.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Comirnaty JN.1 en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag uw kind dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit middel toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe wordt dit middel bewaard?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Comirnaty JN.1 en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Comirnaty JN.1 is een vaccin dat wordt gebruikt om COVID-19, veroorzaakt door SARS-CoV-2, te voorkomen.

Comirnaty JN.1 10 microgram/dosis dispersie voor injectie wordt gegeven aan kinderen van 5 tot en met 11 jaar.

Het vaccin zet het immuunsysteem (de natuurlijke afweer van het lichaam) aan tot het produceren van antistoffen en bloedcellen die tegen het virus werken, waardoor bescherming wordt geboden tegen COVID-19.

Aangezien Comirnaty JN.1 niet het virus zelf bevat om voor de immuniteit te zorgen, kan het bij uw kind geen COVID-19 veroorzaken.

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

2. Wanneer mag uw kind dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag uw kind dit middel niet toegediend krijgen?
- Uw kind is allergisch voor de werkzame stof of voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?
Neem contact op met de arts, apotheker of verpleegkundige van uw kind voordat uw kind dit vaccin toegediend krijgt als uw kind:

- ooit een ernstige allergische reactie of moeite met ademen heeft gehad na injectie van een ander vaccin of nadat uw kind in het verleden dit vaccin heeft gekregen
- zenuwachtig is voor het vaccinatieproces of ooit is flauwgevallen na een naaldprik
- een ernstige ziekte of een infectie heeft met hoge koorts. Uw kind kan echter wel de vaccinatie krijgen als hij/zij lichte koorts of een infectie van de bovenste luchtwegen, zoals een verkoudheid, heeft
- een bloedingsprobleem heeft, snel blauwe plekken krijgt of een geneesmiddel gebruikt dat bloedstolsels voorkomt
- een verzwakte afweer van het lichaam heeft door een ziekte zoals een hiv-infectie, of door een geneesmiddel zoals corticosteroïde dat invloed heeft op de afweer van het lichaam

Er is een verhoogd risico op myocarditis (ontsteking van de hartspier) en pericarditis (ontsteking van het hartzakje) na vaccinatie met Comirnaty (zie rubriek 4). Deze aandoeningen kunnen binnen enkele dagen na vaccinatie optreden en deden zich voornamelijk voor binnen 14 dagen. Ze werden vaker waargenomen na de tweede vaccinatie, en vaker bij jongens en jonge mannen. Het risico op myocarditis en pericarditis lijkt lager te zijn bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar dan bij kinderen van 12 tot en met 17 jaar. De meeste gevallen van myocarditis en pericarditis herstellen. In sommige gevallen was ondersteuning op de intensive care nodig en er zijn dodelijke gevallen voorgekomen. Na vaccinatie moet u alert zijn op tekenen van myocarditis en pericarditis, zoals kortademigheid, hartkloppingen en pijn op de borst, en onmiddellijk medische hulp inroepen indien deze optreden.

Zoals met elk vaccin is het mogelijk dat Comirnaty JN.1 geen volledige bescherming biedt bij alle personen die het vaccin toegediend krijgen. Ook is het niet bekend hoelang uw kind beschermd zal zijn.

Bij personen bij wie het afweersysteem van het lichaam minder goed werkt, is het mogelijk dat de werkzaamheid van Comirnaty JN.1 minder is. Als het afweersysteem van het lichaam van uw kind minder goed werkt, is het mogelijk dat hij/zij aanvullende doses van Comirnaty JN.1 krijgt. In die gevallen moet uw kind fysieke voorzorgsmaatregelen blijven toepassen om COVID-19 te helpen vermijden. Bovendien moeten nauwe contacten van uw kind zoals gebruikelijk gevaccineerd zijn. U moet de gepaste persoonlijke aanbevelingen met de arts van uw kind bespreken.

Kinderen
Comirnaty JN.1 10 microgram/dosis dispersie voor injectie wordt niet aanbevolen voor kinderen jonger dan 5 jaar.

Er zijn pediatrische formuleringen beschikbaar voor baby’s en kinderen van 6 maanden tot en met 4 jaar. Zie voor meer informatie de bijsluiter voor andere formuleringen.

Het vaccin wordt niet aanbevolen voor baby’s jonger dan 6 maanden.

Gebruikt uw kind nog andere geneesmiddelen?
Gebruikt uw kind naast Comirnaty JN.1 nog andere geneesmiddelen, heeft uw kind dat kort geleden gedaan, bestaat de mogelijkheid dat uw kind binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken of heeft uw kind kort geleden een ander vaccin toegediend gekregen? Vertel dat dan de arts of apotheker van uw kind.

Zwangerschap en borstvoeding
Is uw kind zwanger? Neem dan contact op met de arts, verpleegkundige of apotheker van uw kind voordat uw kind dit vaccin toegediend krijgt.

Er zijn nog geen gegevens beschikbaar over het gebruik van Comirnaty JN.1 tijdens de zwangerschap. Uit een grote hoeveelheid informatie over zwangere vrouwen die tijdens het tweede en derde trimester gevaccineerd zijn met het oorspronkelijk goedgekeurde Comirnaty-vaccin, blijken echter geen

negatieve effecten op de zwangerschap of de pasgeboren baby. Hoewel informatie over effecten op de zwangerschap of de pasgeboren baby na vaccinatie in het eerste trimester beperkt is, is er geen verhoogd risico op een miskraam waargenomen. Comirnaty JN.1 kan tijdens de zwangerschap worden gebruikt.

Er zijn nog geen gegevens beschikbaar over het gebruik van Comirnaty JN.1 tijdens borstvoeding. Er worden echter geen effecten verwacht op de pasgeborene/baby die borstvoeding krijgt. Uit gegevens over vrouwen die borstvoeding gaven na vaccinatie met het oorspronkelijk goedgekeurde Comirnaty-vaccin, blijkt er geen risico te zijn op negatieve effecten bij pasgeborenen/baby's die borstvoeding krijgen. Comirnaty JN.1 kan worden toegediend tijdens de borstvoeding.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines
Sommige bijwerkingen van de vaccinatie die in rubriek 4 (Mogelijke bijwerkingen) worden genoemd, kunnen tijdelijk invloed hebben op het vermogen van uw kind om machines te bedienen of het uitvoeren van activiteiten zoals fietsen. Wacht tot deze bijwerkingen zijn verdwenen alvorens activiteiten te hervatten waarbij de volledige aandacht van uw kind nodig is.

3. Hoe wordt dit middel toegediend?

Comirnaty JN.1 wordt toegediend als een injectie van 0,3 ml in een spier van de bovenarm van uw kind.

Uw kind krijgt 1 injectie toegediend, ongeacht of hij/zij eerder een COVID-19-vaccin heeft gekregen.

Is uw kind eerder gevaccineerd met een COVID-19-vaccin? Dan mag hij/zij een dosis van Comirnaty JN.1 pas ten minste 3 maanden na de meest recente dosis krijgen.

Als het afweersysteem van het lichaam van uw kind minder goed werkt, is het mogelijk dat hij/zij aanvullende doses van Comirnaty JN.1 krijgt.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van Comirnaty JN.1? Neem dan contact op met de arts, apotheker of verpleegkundige van uw kind.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk vaccin kan ook Comirnaty JN.1 bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen: komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers
- pijn en zwelling op de plaats van injectie
- vermoeidheid, hoofdpijn
- spierpijn, gewrichtspijn
- koude rillingen, koorts
- diarree

Vaak voorkomende bijwerkingen: komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers
- misselijkheid, overgeven
- roodheid op de plaats van injectie ('zeer vaak' voor 5 tot en met 11 jaar)
- vergrote lymfeklieren (vaker waargenomen na een boosterdosis)

Soms voorkomende bijwerkingen: komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers
- zich onwel voelen, gevoel van zwakte, gebrek aan energie, slaperigheid
- pijn in de arm
- slapeloosheid

- jeuk op de plaats van injectie
- allergische reacties zoals huiduitslag of jeuk
- minder trek in eten
- duizeligheid
- heel erg veel zweten, nachtzweten

Zelden voorkomende bijwerkingen: komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers
- tijdelijk afhangend gezicht aan één zijde
- allergische reacties zoals uitslag op de huid met roze bulten en erge jeuk (netelroos) of zwelling van het gezicht

Zeer zelden voorkomende bijwerkingen: komen voor bij maximaal 1 op de 10.000 gebruikers
- ontsteking van de hartspier (myocarditis) of ontsteking van het hartzakje (pericarditis) die kan leiden tot kortademigheid, hartkloppingen of pijn op de borst

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
- ernstige allergische reactie
- uitgebreide zwelling van de arm waar het vaccin is toegediend
- zwelling van het gezicht (zwelling van het gezicht kan optreden bij patiënten die eerder huidvullers (‘fillers’) toegediend hebben gekregen)
- een huidreactie die rode vlekken of plekken op de huid veroorzaakt die eruit kunnen zien als een schietschijf met een donkerrood centrum omgeven door blekere rode ringen (erythema multiforme)
- een ongewoon gevoel in de huid, zoals een tintelend of kriebelend gevoel (paresthesie)
- minder gevoel in of gevoeligheid van met name de huid bij aanraken (hypo-esthesie)
- hevige menstruele bloedingen (de meeste gevallen bleken niet ernstig en tijdelijk van aard te zijn)

Het melden van bijwerkingen
Krijgt uw kind last van bijwerkingen, neem dan contact op met de arts, apotheker of verpleegkundige van uw kind. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe wordt dit middel bewaard?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

De volgende informatie over bewaren, uiterste houdbaarheidsdatum en gebruik en hanteren is bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en het etiket na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

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

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Het vaccin wordt bevroren bij -90 °C tot -60 °C ontvangen. Bevroren vaccin kan na ontvangst bij -90 °C tot -60 °C of bij 2 °C tot 8 °C worden bewaard.

Injectieflacons voor eenmalige dosering: Wanneer het vaccin bevroren bij -90 °C tot -60 °C wordt bewaard, kunnen verpakkingen met 10 injectieflacons voor eenmalige dosering gedurende 2 uur

worden ontdooid bij 2 °C tot 8 °C of kunnen afzonderlijke injectieflacons gedurende 30 minuten worden ontdooid bij kamertemperatuur (maximaal 30 °C).

Injectieflacons voor meervoudige dosering: Wanneer het vaccin bevroren bij -90 °C tot -60 °C wordt bewaard, kunnen verpakkingen met 10 injectieflacons gedurende 6 uur worden ontdooid bij 2 °C tot 8 °C of kunnen afzonderlijke injectieflacons gedurende 30 minuten worden ontdooid bij kamertemperatuur (maximaal 30 °C).

Ontdooide (eerder bevroren) injectieflacons: Na verwijdering uit de vriezer kan de ongeopende injectieflacon gekoeld bij 2 °C tot 8 °C worden bewaard en getransporteerd gedurende maximaal 10 weken; de gedrukte uiterste houdbaarheidsdatum (EXP) mag niet worden overschreden. Op de omdoos moet de nieuwe uiterste houdbaarheidsdatum bij 2 °C tot 8 °C worden genoteerd. Na ontdooien mag het vaccin niet opnieuw worden ingevroren.

Vóór gebruik kunnen de ongeopende injectieflacons maximaal 12 uur bij een temperatuur tussen 8 °C en 30 °C worden bewaard.
Ontdooide injectieflacons kunnen bij kamerlichtcondities worden gehanteerd.

Geopende injectieflacons: Nadat de injectieflacon voor het eerst is aangeprikt, moet het vaccin worden bewaard bij 2 °C tot 30 °C en binnen 12 uur worden gebruikt, inclusief een transporttijd van maximaal 6 uur. Ongebruikt vaccin moet worden weggegooid.

Gebruik dit vaccin niet als u verkleuring of vreemde deeltjes ziet.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in het mRNA-vaccin tegen COVID-19 (nucleoside-gemodificeerd) wordt bretovameran genoemd.
  - Een injectieflacon voor eenmalige dosering bevat 1 dosis van 0,3 ml met 10 microgram bretovameran per dosis.
  - Een injectieflacon voor meervoudige dosering bevat 6 doses van 0,3 ml met 10 microgram bretovameran per dosis.
- De andere stoffen in dit middel zijn:
  - ((4-hydroxybutyl)azaandiyl)bis(hexaan-6,1-diyl)bis(2-hexyldecanoaat) (ALC-0315)
  - 2-[(polyethyleenglycol)-2000]-N,N-ditetradecylacetamide (ALC-0159)
  - 1,2-distearoyl-sn-glycero-3-fosfocholine (DSPC)
  - cholesterol
  - trometamol
  - trometamolhydrochloride
  - sucrose
  - water voor injectie

Hoe ziet Comirnaty JN.1 eruit en hoeveel zit er in een verpakking?
Het vaccin is een heldere tot enigszins melkachtige dispersie (pH: 6,9 - 7,9) geleverd in:

- Ofwel een heldere injectieflacon voor eenmalige dosering (type I-glas) van 2 ml, met een rubberen stop en een blauwe plastic flip-offdop met aluminium verzegeling. Een injectieflacon bevat 1 dosis.

- Of een heldere injectieflacon voor meervoudige dosering (type I-glas) van 2 ml, met een rubberen stop en een blauwe plastic flip-offdop met aluminium verzegeling. Elke injectieflacon bevat 6 doses.

Verpakkingsgrootte van injectieflacons voor eenmalige dosering: 10 injectieflacons
Verpakkingsgrootte van injectieflacons voor meervoudige dosering: 10 injectieflacons
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen
BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Duitsland
Telefoon: +49 6131 9084-0
Fax: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

Fabrikanten
BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 - 19
55116 Mainz
Duitsland

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
België

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:
- **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 A.E., 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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Scan de code met een mobiel toestel om de bijsluiter in verschillende talen te krijgen.

URL: www.comirnatyglobal.com

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: https://www.ema.europa.eu.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:
Comirnaty JN.1 wordt intramusculair toegediend als een enkele dosis van 0,3 ml, ongeacht de voorafgaande COVID-19-vaccinatiestatus

Voor personen die eerder zijn gevaccineerd met een COVID-19-vaccin moet Comirnaty JN.1 ten minste 3 maanden na de meest recente dosis van een COVID-19-vaccin worden toegediend.

Bij personen die ernstig immuungecompromitteerd zijn, kunnen aanvullende doses worden gegeven.

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

Instructies voor hanteren vóór gebruik
Comirnaty JN.1 moet door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg worden bereid met een aseptische techniek om de steriliteit van de bereide dispersie te verzekeren.

- **Controleer** of de injectieflacon **een blauwe plastic dop** heeft en of de **productnaam Comirnaty JN.1 10 microgram/dosis dispersie voor injectie** is (kinderen van 5 tot en met 11 jaar).
- Als de injectieflacon een andere productnaam vermeldt op het etiket, raadpleeg dan de Samenvatting van de productkenmerken voor die formulering.
- Als de injectieflacon bevroren wordt bewaard, moet de inhoud vóór gebruik worden ontdooid. Breng bevroren injectieflacons over naar een omgeving van 2 °C tot 8 °C om te ontdooien. Zorg ervoor dat de injectieflacons vóór gebruik volledig zijn ontdooid.
  - Injectieflacons voor eenmalige dosering: het kan 2 uur duren om een verpakking met 10 injectieflacons voor eenmalige dosering te ontdooien.
  - Injectieflacons voor meervoudige dosering: het kan 6 uur duren om een verpakking met 10 injectieflacons voor meervoudige dosering te ontdooien.
- Wanneer de injectieflacons naar bewaring bij 2 °C tot 8 °C worden verplaatst, moet de houdbaarheidsdatum op de doos worden bijgewerkt.
- Ongeopende injectieflacons kunnen **maximaal 10 weken bij 2 °C tot 8 °C worden bewaard**; de gedrukte uiterste houdbaarheidsdatum (EXP) mag niet worden overschreden.

- Als alternatief kunnen afzonderlijke bevroren injectieflacons gedurende 30 minuten bij temperaturen tot 30 °C worden ontdooid.
- Vóór gebruik kan de ongeopende injectieflacon maximaal 12 uur bij een temperatuur tot 30 °C worden bewaard. Ontdooide injectieflacons kunnen bij kamerlichtcondities worden gehanteerd.

Bereiden van doses van 0,3 ml

- Meng voorzichtig door de injectieflacons vóór gebruik 10 maal om te keren. Niet schudden.
- Vóór het mengen kan de ontdooide dispersie witte of gebroken witte, ondoorzichtige, amorfe deeltjes bevatten.
- Na het mengen moet het vaccin een heldere tot enigszins melkachtige dispersie zijn waarin geen deeltjes zichtbaar zijn. Gebruik het vaccin niet als er vreemde deeltjes aanwezig zijn of als er sprake is van verkleuring.
- Controleer of de injectieflacon een injectieflacon voor eenmalige dosering of een injectieflacon voor meervoudige dosering is en volg de onderstaande, van toepassing zijnde instructies voor hanteren:
  - Injectieflacons voor eenmalige dosering
    - Trek één vaccindosis van 0,3 ml op.
    - Gooi de injectieflacon en het overblijvende volume weg.
  - Injectieflacons voor meervoudige dosering
    - Injectieflacons voor meervoudige dosering bevatten 6 doses van elk 0,3 ml.
    - Reinig op aseptische wijze de stop van de injectieflacon met een antiseptisch doekje voor eenmalig gebruik.
    - Trek 0,3 ml Comirnaty JN.1 voor kinderen van 5 tot en met 11 jaar op.

  Gebruik **spuiten en/of naalden met een kleine dode ruimte** om 6 doses uit een enkele injectieflacon te kunnen optrekken. De dode ruimte van de combinatie van spuit en naald mag maximaal 35 microliter zijn. Als standaardspuiten en -naalden worden gebruikt, is er mogelijk niet voldoende volume om een zesde dosis uit een enkele injectieflacon op te trekken.
- Elke dosis moet 0,3 ml vaccin bevatten.
- Gooi de injectieflacon en het overblijvende volume weg als de hoeveelheid vaccin die in de injectieflacon overblijft, geen volledige dosis van 0,3 ml kan opleveren.
- Noteer de betreffende datum/het betreffende tijdstip op de injectieflacon. Gooi ongebruikt vaccin 12 uur nadat de injectieflacon voor het eerst is aangeprikt, weg.

Verwijderen

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

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Comirnaty JN.1 3 microgram/dosis concentraat voor dispersie voor injectie
Baby's en kinderen van 6 maanden tot en met 4 jaar
COVID-19-mRNA-vaccin
bretovameran

▼Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die uw kind eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat uw kind dit vaccin toegediend krijgt want er staat belangrijke informatie in voor uw kind.
- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met de arts, apotheker of verpleegkundige van uw kind.
- Krijgt uw kind last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt uw kind een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met de arts, apotheker of verpleegkundige van uw kind.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Comirnaty JN.1 en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag uw kind dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit middel toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe wordt dit middel bewaard?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Comirnaty JN.1 en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Comirnaty JN.1 is een vaccin dat wordt gebruikt om COVID-19, veroorzaakt door het coronavirus (SARS-CoV-2), te voorkomen.

Comirnaty JN.1 3 microgram/dosis concentraat voor dispersie voor injectie wordt gegeven aan baby's en kinderen van 6 maanden tot en met 4 jaar.

Het vaccin zet het immuunsysteem (de natuurlijke afweer van het lichaam) aan tot het produceren van antistoffen en bloedcellen die tegen het virus werken, waardoor bescherming wordt geboden tegen COVID-19.

Aangezien Comirnaty JN.1 niet het virus zelf bevat om voor de immuniteit te zorgen, kan het bij uw kind geen COVID-19 veroorzaken.

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

2. Wanneer mag uw kind dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag uw kind dit middel niet toegediend krijgen?
- Uw kind is allergisch voor de werkzame stof of voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?
Neem contact op met de arts, apotheker of verpleegkundige van uw kind voordat uw kind dit vaccin toegediend krijgt als uw kind:

- ooit een ernstige allergische reactie of moeite met ademen heeft gehad na injectie van een ander vaccin of nadat uw kind in het verleden dit vaccin heeft gekregen
- zenuwachtig is voor het vaccinatieproces of ooit is flauwgevallen na een naaldprik
- een ernstige ziekte of een infectie heeft met hoge koorts. Uw kind kan echter wel de vaccinatie krijgen als hij/zij lichte koorts of een infectie van de bovenste luchtwegen, zoals een verkoudheid, heeft
- een bloedingsprobleem heeft, snel blauwe plekken krijgt of een geneesmiddel gebruikt dat bloedstolsels voorkomt
- een verzwakte afweer van het lichaam heeft door een ziekte zoals een hiv-infectie, of door een geneesmiddel zoals corticosteroïde dat invloed heeft op de afweer van het lichaam

Er is een verhoogd risico op myocarditis (ontsteking van de hartspier) en pericarditis (ontsteking van het hartzakje) na vaccinatie met Comirnaty (zie rubriek 4). Deze aandoeningen kunnen binnen enkele dagen na vaccinatie optreden en deden zich voornamelijk voor binnen 14 dagen. Ze werden vaker waargenomen na de tweede vaccinatie, en vaker bij jongens en jonge mannen. Het risico op myocarditis en pericarditis lijkt lager te zijn bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar dan bij kinderen van 12 tot en met 17 jaar. De meeste gevallen van myocarditis en pericarditis herstellen. In sommige gevallen was ondersteuning op de intensive care nodig en er zijn dodelijke gevallen voorgekomen. Na vaccinatie moet u alert zijn op tekenen van myocarditis en pericarditis, zoals kortademigheid, hartkloppingen en pijn op de borst, en onmiddellijk medische hulp inroepen indien deze optreden.

Zoals met elk vaccin is het mogelijk dat Comirnaty JN.1 geen volledige bescherming biedt bij alle personen die het vaccin toegediend krijgen. Ook is het niet bekend hoelang uw kind beschermd zal zijn.

Bij personen bij wie het afweersysteem van het lichaam minder goed werkt, is het mogelijk dat de werkzaamheid van Comirnaty Omicron XBB.1.5 minder is. Als het afweersysteem van het lichaam van uw kind minder goed werkt, is het mogelijk dat hij/zij aanvullende doses van Comirnaty Omicron XBB.1.5 krijgt. In die gevallen moet uw kind fysieke voorzorgsmaatregelen blijven toepassen om COVID-19 te helpen vermijden. Bovendien moeten nauwe contacten van uw kind zoals gebruikelijk gevaccineerd zijn. U moet de gepaste persoonlijke aanbevelingen met de arts van uw kind bespreken.

Kinderen
Comirnaty JN.1 3 microgram/dosis concentraat voor dispersie voor injectie wordt niet aanbevolen voor kinderen van 5 jaar tot en met 11 jaar.

Er zijn pediatrische formuleringen beschikbaar voor kinderen van 5 jaar tot en met 11 jaar oud. Zie voor meer informatie de bijsluiter voor andere formuleringen.

Het vaccin wordt niet aanbevolen voor baby’s jonger dan 6 maanden.

Gebruikt uw kind nog andere geneesmiddelen?
Gebruikt uw kind naast Comirnaty JN.1 nog andere geneesmiddelen, heeft uw kind dat kort geleden gedaan, bestaat de mogelijkheid dat uw kind binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken of heeft uw kind kort geleden een ander vaccin toegediend gekregen? Vertel dat dan de arts of apotheker van uw kind.

Zwangerschap en borstvoeding
Comirnaty JN.1 3 microgram/dosis concentraat voor dispersie voor injectie, is niet bestemd voor personen ouder dan 5 jaar.

Raadpleeg voor details over het gebruik bij personen ouder dan 5 jaar de bijsluiter voor andere formuleringen.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines
Sommige bijwerkingen van de vaccinatie die in rubriek 4 (Mogelijke bijwerkingen) worden genoemd, kunnen tijdelijk invloed hebben op het vermogen van uw kind om machines te bedienen of het uitvoeren van activiteiten zoals fietsen. Wacht tot deze bijwerkingen zijn verdwenen alvorens activiteiten te hervatten waarbij de volledige aandacht van uw kind nodig is.

3. Hoe wordt dit middel toegediend?

Als uw baby 6 maanden tot jonger dan 12 maanden oud is, krijgt hij/zij Comirnaty JN.1 met een **kastanjebruine dop** na verdunning toegediend als een injectie van **0,2 ml** in een spier van het bovenbeen. Als uw baby of kind 1 jaar of ouder is, krijgt hij/zij Comirnaty JN.1 met een **kastanjebruine dop** na verdunning toegediend als een injectie van **0,2 ml** in een spier van het bovenbeen of in een spier van de bovenarm.

Als uw kind geen primaire vaccinatiekuur tegen COVID-19 heeft voltooid of als uw kind in het verleden geen infectie met COVID-19 heeft gehad, krijgt uw kind maximaal 3 injecties (het totale aantal doses die nodig zijn als primaire kuur). Het wordt aanbevolen om een tweede dosis 3 weken na de eerste dosis te krijgen, gevolgd door een derde dosis ten minste 8 weken na de tweede dosis om de primaire kuur te voltooien.

Als uw kind eerder een primaire vaccinatiekuur tegen COVID-19 heeft voltooid of als uw kind in het verleden COVID-19 heeft gehad, krijgt uw kind 1 injectie. Als uw kind eerder is gevaccineerd met een COVID-19-vaccin, mag uw kind een dosis van Comirnaty JN.1 pas ten minste 3 maanden na de meest recente dosis krijgen.

Als uw kind 5 jaar wordt tussen zijn/haar doses van de primaire kuur, moet hij/zij de primaire kuur voltooien met hetzelfde dosisniveau van 3 microgram.

Als het afweersysteem van het lichaam van uw kind minder goed werkt, is het mogelijk dat hij/zij aanvullende doses van Comirnaty JN.1 krijgt.

Onderlinge uitwisselbaarheid
Het is mogelijk dat uw kind voor de primaire kuur ofwel Comirnaty, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, Comirnaty Omicron XBB.1.5 of Comirnaty JN.1 (of een combinatie) krijgt. Uw kind mag niet meer krijgen dan het totale aantal doses dat nodig is als primaire kuur. Uw kind mag de primaire kuur slechts eenmaal toegediend krijgen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van Comirnaty JN.1? Neem dan contact op met de arts, apotheker of verpleegkundige van uw kind.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk vaccin kan ook Comirnaty JN.1 bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen: komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers
- prikkelbaarheid (6 maanden tot < 2 jaar)
- pijn/gevoeligheid en zwelling op de plaats van injectie
- vermoeidheid, hoofdpijn
- sufheid (6 maanden tot < 2 jaar)
- spierpijn, gewrichtspijn
- koude rillingen, koorts
- diarree

Vaak voorkomende bijwerkingen: komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers
- misselijkheid, overgeven
- roodheid op de plaats van injectie (‘zeer vaak’ voor 6 maanden tot en met 11 jaar)
- vergrote lymfeklieren (vaker waargenomen na een boosterdosis)

Soms voorkomende bijwerkingen: komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers
- zich onwel voelen, gevoel van zwakte, gebrek aan energie, slaperigheid
- pijn in de arm
- slapeloosheid
- jeuk op de plaats van injectie
- allergische reacties zoals huiduitslag (‘vaak’ voor 6 maanden tot < 2 jaar) of jeuk
- minder trek in eten (‘zeer vaak’ voor 6 maanden tot < 2 jaar)
- duizeligheid
- heel erg veel zweten, nachtzweten

Zelden voorkomende bijwerkingen: komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers
- tijdelijk afhangend gezicht aan één zijde
- allergische reacties zoals uitslag op de huid met roze bulten en erge jeuk (netelroos) of zwelling van het gezicht

Zeer zelden voorkomende bijwerkingen: komen voor bij maximaal 1 op de 10.000 gebruikers
- ontsteking van de hartspier (myocarditis) of ontsteking van het hartzakje (pericarditis) die kan leiden tot kortademigheid, hartkloppingen of pijn op de borst

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
- ernstige allergische reactie
- uitgebreide zwelling van de arm waar het vaccin is toegediend
- zwelling van het gezicht (zwelling van het gezicht kan optreden bij patiënten die eerder huidvullers (‘fillers’) toegediend hebben gekregen)
- een huidreactie die rode vlekken of plekken op de huid veroorzaakt die eruit kunnen zien als een schietschijf met een donkerrood centrum omgeven door blekere rode ringen (erythema multiforme)
- een ongewoon gevoel in de huid, zoals een tintelend of kriebelend gevoel (paresthesie)
- minder gevoel in of gevoeligheid van met name de huid bij aanraken (hypo-esthesie)
- hevige menstruele bloedingen (de meeste gevallen bleken niet ernstig en tijdelijk van aard te zijn)

Het melden van bijwerkingen
Krijgt uw kind last van bijwerkingen, neem dan contact op met de arts, apotheker of verpleegkundige van uw kind. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe wordt dit middel bewaard?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

De volgende informatie over bewaren, uiterste houdbaarheidsdatum en gebruik en hanteren is bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en het etiket na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

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

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Het vaccin wordt bevroren bij -90 °C tot -60 °C ontvangen. Bevroren vaccin kan na ontvangst bij -90 °C tot -60 °C of bij 2 °C tot 8 °C worden bewaard.

Wanneer het vaccin bevroren bij -90 °C tot -60 °C wordt bewaard, kunnen verpakkingen met 10 injectieflacons gedurende 2 uur worden ontdooid bij 2 °C tot 8 °C of kunnen afzonderlijke injectieflacons gedurende 30 minuten worden ontdooid bij kamertemperatuur (maximaal 30 °C).

Ontdooide (eerder bevroren) injectieflacons: Na verwijdering uit de vriezer kan de ongeopende injectieflacon gekoeld bij 2 °C tot 8 °C worden bewaard en getransporteerd gedurende maximaal 10 weken; de gedrukte uiterste houdbaarheidsdatum (EXP) mag niet worden overschreden. Op de omdoos moet de nieuwe uiterste houdbaarheidsdatum bij 2 °C tot 8 °C worden genoteerd. Na ontdooien mag het vaccin niet opnieuw worden ingevroren.

Vóór gebruik kunnen de ongeopende injectieflacons maximaal 12 uur bij een temperatuur tussen 8 °C en 30 °C worden bewaard.

Ontdooide injectieflacons kunnen bij kamerlichtcondities worden gehanteerd.

Na verdunning moet het vaccin worden bewaard bij 2 °C tot 30 °C en binnen 12 uur worden gebruikt, inclusief een transporttijd van maximaal 6 uur. Ongebruikt vaccin moet worden weggegooid.

Gebruik dit vaccin niet als u verkleuring of vreemde deeltjes in de verdunning ziet.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in het mRNA-vaccin tegen COVID-19 (nucleoside-gemodificeerd) wordt bretovameran genoemd. Na verdunning bevat de injectieflacon met een **kastanjebruine dop 10 doses van 0,2 ml** met elk 3 microgram bretovameran.
- De andere stoffen in dit middel zijn:
  - ((4-hydroxybutyl)azaandiyl)bis(hexaan-6,1-diyl)bis(2-hexyldecanoaat) (ALC-0315)
  - 2-[(polyethyleenglycol)-2000]-N,N-ditetradecylacetamide (ALC-0159)
  - 1,2-distearoyl-sn-glycero-3-fosfocholine (DSPC)
  - cholesterol
  - trometamol
  - trometamolhydrochloride
  - sucrose
  - water voor injectie

Hoe ziet Comirnaty JN.1 eruit en hoeveel zit er in een verpakking?
Het vaccin is een witte tot gebroken witte dispersie (pH: 6,9 - 7,9) geleverd in een heldere injectieflacon voor meervoudige dosering (type I-glas) van 2 ml, met een rubberen stop en een **kastanjebruine plastic flip-offdop** met aluminium verzegeling. Elke injectieflacon bevat **10 doses**.

Verpakkingsgrootte: 10 injectieflacons

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen
BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Duitsland
Telefoon: +49 6131 9084-0
Fax: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

Fabrikanten
BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 - 19
55116 Mainz
Duitsland

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
België

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

- **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 A.E., 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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Scan de code met een mobiel toestel om de bijsluiter in verschillende talen te krijgen.

URL: www.comirnatyglobal.com

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: https://www.ema.europa.eu.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:
Als het kind een primaire vaccinatiekuur tegen COVID-19 niet heeft voltooid of geen voorgeschiedenis heeft van een eerdere infectie met SARS-CoV-2, moet Comirnaty JN.1 met een **kastanjebruine dop** na verdunning intramusculair worden toegediend als een primaire kuur van maximaal 3 doses (het totale aantal doses dat vereist is als primaire kuur). De tweede dosis moet 3 weken na de eerste dosis worden toegediend, gevolgd door een derde dosis ten minste 8 weken na de tweede dosis om de primaire kuur te voltooien.

Als het kind een primaire vaccinatiekuur tegen COVID-19 heeft voltooid of een voorgeschiedenis heeft van een eerdere infectie met SARS-CoV-2, moet Comirnaty JN.1 met een **kastanjebruine dop** na verdunning intramusculair worden toegediend als een enkele dosis van **0,2 ml**. Als de persoon eerder is gevaccineerd met een COVID-19-vaccin, moet de persoon een dosis Comirnaty JN.1 ten minste 3 maanden na de meest recente dosis krijgen.

Bij personen die ernstig immuungecompromitteerd zijn, kunnen aanvullende doses worden gegeven.

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

Instructies voor hanteren vóór gebruik
Comirnaty JN.1 moet door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg worden bereid met een aseptische techniek om de steriliteit van de bereide dispersie te verzekeren.

- **Controleer** of de injectieflacon een **kastanjebruine plastic dop** heeft en of de **productnaam Comirnaty JN.1 3 microgram/dosis concentraat voor dispersie voor injectie** is (zuigelingen en kinderen van 6 maanden tot en met 4 jaar).
- Als de injectieflacon een andere productnaam vermeldt op het etiket of een andere kleur dop heeft, raadpleeg dan de Samenvatting van de productkenmerken voor die formulering.
- Als de injectieflacon bevroren wordt bewaard, moet de inhoud vóór gebruik worden ontdooid. Breng bevroren injectieflacons over naar een omgeving van 2 °C tot 8 °C om te ontdooien; het kan 2 uur duren om een verpakking met 10 injectieflacons te ontdooien. Zorg ervoor dat de injectieflacons vóór gebruik volledig zijn ontdooid.
- Wanneer de injectieflacons naar bewaring bij 2 °C tot 8 °C worden verplaatst, moet de houdbaarheidsdatum op de doos worden bijgewerkt.
- Ongeopende injectieflacons kunnen **maximaal 10 weken bij 2 °C tot 8 °C worden bewaard**; de gedrukte uiterste houdbaarheidsdatum (EXP) mag niet worden overschreden.
- Als alternatief kunnen afzonderlijke, bevroren injectieflacons gedurende 30 minuten bij temperaturen tot 30 °C worden ontdooid.
- Vóór gebruik kan de ongeopende injectieflacon maximaal 12 uur bij een temperatuur tot 30 °C worden bewaard. Ontdooide injectieflacons kunnen bij kamerlichtcondities worden gehanteerd.

Verdunnen voor een injectieflacon met een kastanjebruine dop

- Laat de ontdooide injectieflacon op kamertemperatuur komen en keer de injectieflacon voorafgaand aan verdunning voorzichtig 10 maal om. Niet schudden.
- Vóór verdunning kan de ontdooide dispersie witte tot gebroken witte, ondoorzichtige, amorfe deeltjes bevatten.
- Verdun het ontdooide vaccin in zijn oorspronkelijke injectieflacon met **2,2 ml natriumchlorideoplossing (9 mg/ml; 0,9%) voor injectie** met behulp van een naald van 21 gauge of dunner en aseptische technieken.
- Maak, alvorens de naald te verwijderen uit de stop van de injectieflacon, de druk in de injectieflacon gelijk door 2,2 ml lucht op te trekken in de lege spuit voor verdunningsmiddel.
- Keer de verdunde dispersie voorzichtig 10 maal om. Niet schudden.
- Het verdunde vaccin moet een witte tot gebroken witte dispersie zijn waarin geen deeltjes zichtbaar zijn. Gebruik het verdunde vaccin niet als er vreemde deeltjes aanwezig zijn of als er sprake is van verkleuring.
- Noteer na verdunning op de injectieflacons de **betreffende datum en het betreffende tijdstip voor weggooien**.
- Bewaar ze **na verdunning** bij 2 °C tot 30 °C en gebruik ze binnen **12 uur**.
- Vries de verdunde dispersie niet in en schud er niet mee. Laat de verdunde dispersie, indien gekoeld, vóór gebruik op kamertemperatuur komen.

Bereiden van doses van 0,2 ml met een injectieflacon met een kastanjebruine dop

- Na verdunning bevat de injectieflacon 2,6 ml, waaruit **10 doses van 0,2 ml** kunnen worden opgetrokken.
- Reinig op aseptische wijze de stop van de injectieflacon met een antiseptisch doekje voor eenmalig gebruik.
- Trek **0,2 ml** Comirnaty JN.1 op voor zuigelingen en kinderen van 6 maanden tot en met 4 jaar. Gebruik **spuiten en/of naalden met een kleine dode ruimte** om 10 doses uit een enkele injectieflacon te kunnen optrekken. De dode ruimte van de combinatie van spuit en naald mag maximaal 35 microliter zijn. Als standaardspuiten en -naalden worden gebruikt, is er mogelijk niet voldoende volume om tien doses uit een enkele injectieflacon op te trekken.
- Elke dosis moet **0,2 ml** vaccin bevatten.
- Gooi de injectieflacon en het overblijvende volume weg als de hoeveelheid vaccin die in de injectieflacon overblijft, geen volledige dosis van **0,2 ml** kan opleveren.
- Gooi ongebruikt vaccin binnen 12 uur na verdunning weg.

Verwijderen

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

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Comirnaty JN.1 3 microgram/dosis concentraat voor dispersie voor injectie
Baby's en kinderen van 6 maanden tot en met 4 jaar
COVID-19-mRNA-vaccin
bretovameran

▼Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die uw kind eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat uw kind dit vaccin toegediend krijgt want er staat belangrijke informatie in voor uw kind.
- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met de arts, apotheker of verpleegkundige van uw kind.
- Krijgt uw kind last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt uw kind een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met de arts, apotheker of verpleegkundige van uw kind.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Comirnaty JN.1 en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag uw kind dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit middel toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe wordt dit middel bewaard?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Comirnaty JN.1 en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Comirnaty JN.1 is een vaccin dat wordt gebruikt om COVID-19, veroorzaakt door het coronavirus (SARS-CoV-2), te voorkomen.

Comirnaty JN.1 3 microgram/dosis concentraat voor dispersie voor injectie wordt gegeven aan baby's en kinderen van 6 maanden tot en met 4 jaar.

Het vaccin zet het immuunsysteem (de natuurlijke afweer van het lichaam) aan tot het produceren van antistoffen en bloedcellen die tegen het virus werken, waardoor bescherming wordt geboden tegen COVID-19.

Aangezien Comirnaty JN.1 niet het virus zelf bevat om voor de immuniteit te zorgen, kan het bij uw kind geen COVID-19 veroorzaken.

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

2. Wanneer mag uw kind dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag uw kind dit middel niet toegediend krijgen?
- Uw kind is allergisch voor de werkzame stof of voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?
Neem contact op met de arts, apotheker of verpleegkundige van uw kind voordat uw kind dit vaccin toegediend krijgt als uw kind:

- ooit een ernstige allergische reactie of moeite met ademen heeft gehad na injectie van een ander vaccin of nadat uw kind in het verleden dit vaccin heeft gekregen
- zenuwachtig is voor het vaccinatieproces of ooit is flauwgevallen na een naaldprik
- een ernstige ziekte of een infectie heeft met hoge koorts. Uw kind kan echter wel de vaccinatie krijgen als hij/zij lichte koorts of een infectie van de bovenste luchtwegen, zoals een verkoudheid, heeft
- een bloedingsprobleem heeft, snel blauwe plekken krijgt of een geneesmiddel gebruikt dat bloedstolsels voorkomt
- een verzwakte afweer van het lichaam heeft door een ziekte zoals een hiv-infectie, of door een geneesmiddel zoals corticosteroïde dat invloed heeft op de afweer van het lichaam

Er is een verhoogd risico op myocarditis (ontsteking van de hartspier) en pericarditis (ontsteking van het hartzakje) na vaccinatie met Comirnaty (zie rubriek 4). Deze aandoeningen kunnen binnen enkele dagen na vaccinatie optreden en deden zich voornamelijk voor binnen 14 dagen. Ze werden vaker waargenomen na de tweede vaccinatie, en vaker bij jongens en jonge mannen. Het risico op myocarditis en pericarditis lijkt lager te zijn bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar dan bij kinderen van 12 tot en met 17 jaar. De meeste gevallen van myocarditis en pericarditis herstellen. In sommige gevallen was ondersteuning op de intensive care nodig en er zijn dodelijke gevallen voorgekomen. Na vaccinatie moet u alert zijn op tekenen van myocarditis en pericarditis, zoals kortademigheid, hartkloppingen en pijn op de borst, en onmiddellijk medische hulp inroepen indien deze optreden.

Zoals met elk vaccin is het mogelijk dat Comirnaty JN.1 geen volledige bescherming biedt bij alle personen die het vaccin toegediend krijgen. Ook is het niet bekend hoelang uw kind beschermd zal zijn.

Bij personen bij wie het afweersysteem van het lichaam minder goed werkt, is het mogelijk dat de werkzaamheid van Comirnaty Omicron XBB.1.5 minder is. Als het afweersysteem van het lichaam van uw kind minder goed werkt, is het mogelijk dat hij/zij aanvullende doses van Comirnaty Omicron XBB.1.5 krijgt. In die gevallen moet uw kind fysieke voorzorgsmaatregelen blijven toepassen om COVID-19 te helpen vermijden. Bovendien moeten nauwe contacten van uw kind zoals gebruikelijk gevaccineerd zijn. U moet de gepaste persoonlijke aanbevelingen met de arts van uw kind bespreken.

Kinderen
Comirnaty JN.1 3 microgram/dosis concentraat voor dispersie voor injectie wordt niet aanbevolen voor kinderen van 5 jaar tot en met 11 jaar.

Er zijn pediatrische formuleringen beschikbaar voor kinderen van 5 jaar tot en met 11 jaar oud. Zie voor meer informatie de bijsluiter voor andere formuleringen.

Het vaccin wordt niet aanbevolen voor baby’s jonger dan 6 maanden.

Gebruikt uw kind nog andere geneesmiddelen?
Gebruikt uw kind naast Comirnaty JN.1 nog andere geneesmiddelen, heeft uw kind dat kort geleden gedaan, bestaat de mogelijkheid dat uw kind binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken of heeft uw kind kort geleden een ander vaccin toegediend gekregen? Vertel dat dan de arts of apotheker van uw kind.

Zwangerschap en borstvoeding
Comirnaty JN.1 3 microgram/dosis concentraat voor dispersie voor injectie, is niet bestemd voor personen ouder dan 5 jaar.

Raadpleeg voor details over het gebruik bij personen ouder dan 5 jaar de bijsluiter voor andere formuleringen.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines
Sommige bijwerkingen van de vaccinatie die in rubriek 4 (Mogelijke bijwerkingen) worden genoemd, kunnen tijdelijk invloed hebben op het vermogen van uw kind om machines te bedienen of het uitvoeren van activiteiten zoals fietsen. Wacht tot deze bijwerkingen zijn verdwenen alvorens activiteiten te hervatten waarbij de volledige aandacht van uw kind nodig is.

3. Hoe wordt dit middel toegediend?

Als uw baby 6 maanden tot jonger dan 12 maanden oud is, krijgt hij/zij Comirnaty JN.1 met een **gele dop** na verdunning toegediend als een injectie van **0,3 ml** in een spier van het bovenbeen. Als uw baby of kind 1 jaar of ouder is, krijgt hij/zij Comirnaty JN.1 met een **gele dop** na verdunning toegediend als een injectie van **0,3 ml** in een spier van het bovenbeen of in een spier van de bovenarm.

Als uw kind geen primaire vaccinatiekuur tegen COVID-19 heeft voltooid of als uw kind in het verleden geen infectie met COVID-19 heeft gehad, krijgt uw kind maximaal 3 injecties (het totale aantal doses die nodig zijn als primaire kuur). Het wordt aanbevolen om een tweede dosis 3 weken na de eerste dosis te krijgen, gevolgd door een derde dosis ten minste 8 weken na de tweede dosis om de primaire kuur te voltooien.

Als uw kind eerder een primaire vaccinatiekuur tegen COVID-19 heeft voltooid of als uw kind in het verleden COVID-19 heeft gehad, krijgt uw kind 1 injectie. Als uw kind eerder is gevaccineerd met een COVID-19-vaccin, mag uw kind een dosis van Comirnaty JN.1 pas ten minste 3 maanden na de meest recente dosis krijgen.

Als uw kind 5 jaar wordt tussen zijn/haar doses van de primaire kuur, moet hij/zij de primaire kuur voltooien met hetzelfde dosisniveau van 3 microgram.

Als het afweersysteem van het lichaam van uw kind minder goed werkt, is het mogelijk dat hij/zij aanvullende doses van Comirnaty JN.1 krijgt.

Onderlinge uitwisselbaarheid
Het is mogelijk dat uw kind voor de primaire kuur ofwel Comirnaty, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, Comirnaty Omicron XBB.1.5 of Comirnaty JN.1 (of een combinatie) krijgt. Uw kind mag niet meer krijgen dan het totale aantal doses dat nodig is als primaire kuur. Uw kind mag de primaire kuur slechts eenmaal toegediend krijgen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van Comirnaty JN.1? Neem dan contact op met de arts, apotheker of verpleegkundige van uw kind.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk vaccin kan ook Comirnaty JN.1 bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen: komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers
- prikkelbaarheid (6 maanden tot < 2 jaar)
- pijn/gevoeligheid en zwelling op de plaats van injectie
- vermoeidheid, hoofdpijn
- sufheid (6 maanden tot < 2 jaar)
- spierpijn, gewrichtspijn
- koude rillingen, koorts
- diarree

Vaak voorkomende bijwerkingen: komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers
- misselijkheid, overgeven
- roodheid op de plaats van injectie (‘zeer vaak’ voor 6 maanden tot en met 11 jaar)
- vergrote lymfeklieren (vaker waargenomen na een boosterdosis)

Soms voorkomende bijwerkingen: komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers
- zich onwel voelen, gevoel van zwakte, gebrek aan energie, slaperigheid
- pijn in de arm
- slapeloosheid
- jeuk op de plaats van injectie
- allergische reacties zoals huiduitslag (‘vaak’ voor 6 maanden tot < 2 jaar) of jeuk
- minder trek in eten (‘zeer vaak’ voor 6 maanden tot < 2 jaar)
- duizeligheid
- heel erg veel zweten, nachtzweten

Zelden voorkomende bijwerkingen: komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers
- tijdelijk afhangend gezicht aan één zijde
- allergische reacties zoals uitslag op de huid met roze bulten en erge jeuk (netelroos) of zwelling van het gezicht

Zeer zelden voorkomende bijwerkingen: komen voor bij maximaal 1 op de 10.000 gebruikers
- ontsteking van de hartspier (myocarditis) of ontsteking van het hartzakje (pericarditis) die kan leiden tot kortademigheid, hartkloppingen of pijn op de borst

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
- ernstige allergische reactie
- uitgebreide zwelling van de arm waar het vaccin is toegediend
- zwelling van het gezicht (zwelling van het gezicht kan optreden bij patiënten die eerder huidvullers (‘fillers’) toegediend hebben gekregen)
- een huidreactie die rode vlekken of plekken op de huid veroorzaakt die eruit kunnen zien als een schietschijf met een donkerrood centrum omgeven door blekere rode ringen (erythema multiforme)
- een ongewoon gevoel in de huid, zoals een tintelend of kriebelend gevoel (paresthesie)
- minder gevoel in of gevoeligheid van met name de huid bij aanraken (hypo-esthesie)
- hevige menstruele bloedingen (de meeste gevallen bleken niet ernstig en tijdelijk van aard te zijn)

Het melden van bijwerkingen
Krijgt uw kind last van bijwerkingen, neem dan contact op met de arts, apotheker of verpleegkundige van uw kind. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe wordt dit middel bewaard?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

De volgende informatie over bewaren, uiterste houdbaarheidsdatum en gebruik en hanteren is bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en het etiket na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

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

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Het vaccin wordt bevroren bij -90 °C tot -60 °C ontvangen. Bevroren vaccin kan na ontvangst bij -90 °C tot -60 °C of bij 2 °C tot 8 °C worden bewaard.

Wanneer het vaccin bevroren bij -90 °C tot -60 °C wordt bewaard, kunnen verpakkingen met 10 injectieflacons gedurende 2 uur worden ontdooid bij 2 °C tot 8 °C of kunnen afzonderlijke injectieflacons gedurende 30 minuten worden ontdooid bij kamertemperatuur (maximaal 30 °C).

Ontdooide (eerder bevroren) injectieflacons: Na verwijdering uit de vriezer kan de ongeopende injectieflacon gekoeld bij 2 °C tot 8 °C worden bewaard en getransporteerd gedurende maximaal 10 weken; de gedrukte uiterste houdbaarheidsdatum (EXP) mag niet worden overschreden. Op de omdoos moet de nieuwe uiterste houdbaarheidsdatum bij 2 °C tot 8 °C worden genoteerd. Na ontdooien mag het vaccin niet opnieuw worden ingevroren.

Vóór gebruik kunnen de ongeopende injectieflacons maximaal 12 uur bij een temperatuur tussen 8 °C en 30 °C worden bewaard.

Ontdooide injectieflacons kunnen bij kamerlichtcondities worden gehanteerd.

Na verdunning moet het vaccin worden bewaard bij 2 °C tot 30 °C en binnen 12 uur worden gebruikt, inclusief een transporttijd van maximaal 6 uur. Ongebruikt vaccin moet worden weggegooid.

Gebruik dit vaccin niet als u verkleuring of vreemde deeltjes in de verdunning ziet.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in het mRNA-vaccin tegen COVID-19 (nucleoside-gemodificeerd) wordt bretovameran genoemd. Na verdunning bevat de injectieflacon met een **gele dop 3 doses van 0,3 ml** met elk 3 microgram bretovameran.
- De andere stoffen in dit middel zijn:
  - ((4-hydroxybutyl)azaandiyl)bis(hexaan-6,1-diyl)bis(2-hexyldecanoaat) (ALC-0315)
  - 2-[(polyethyleenglycol)-2000]-N,N-ditetradecylacetamide (ALC-0159)
  - 1,2-distearoyl-sn-glycero-3-fosfocholine (DSPC)
  - cholesterol
  - trometamol
  - trometamolhydrochloride
  - sucrose
  - water voor injectie

Hoe ziet Comirnaty JN.1 eruit en hoeveel zit er in een verpakking?
Het vaccin is een witte tot gebroken witte dispersie (pH: 6,9 - 7,9) geleverd in een heldere injectieflacon voor meervoudige dosering (type I-glas) van 2 ml, met een rubberen stop en een **gele plastic flip-offdop** met aluminium verzegeling. Elke injectieflacon bevat **3 doses**.

Verpakkingsgrootte: 10 injectieflacons

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen
BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Duitsland
Telefoon: +49 6131 9084-0
Fax: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

Fabrikanten
BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 - 19
55116 Mainz
Duitsland

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
België

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

- **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 A.E., 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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Scan de code met een mobiel toestel om de bijsluiter in verschillende talen te krijgen.

URL: www.comirnatyglobal.com

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: https://www.ema.europa.eu.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:
Als het kind een primaire vaccinatiekuur tegen COVID-19 niet heeft voltooid of geen voorgeschiedenis heeft van een eerdere infectie met SARS-CoV-2, moet Comirnaty JN.1 met een **gele dop** na verdunning intramusculair worden toegediend als een primaire kuur van maximaal 3 doses (het totale aantal doses dat vereist is als primaire kuur). De tweede dosis moet 3 weken na de eerste dosis worden toegediend, gevolgd door een derde dosis ten minste 8 weken na de tweede dosis om de primaire kuur te voltooien.

Als het kind een primaire vaccinatiekuur tegen COVID-19 heeft voltooid of een voorgeschiedenis heeft van een eerdere infectie met SARS-CoV-2, moet Comirnaty JN.1 met een **gele dop** na verdunning intramusculair worden toegediend als een enkele dosis van **0,3 ml**. Als de persoon eerder is gevaccineerd met een COVID-19-vaccin, moet de persoon een dosis Comirnaty JN.1 ten minste 3 maanden na de meest recente dosis krijgen.

Bij personen die ernstig immuungecompromitteerd zijn, kunnen aanvullende doses worden gegeven.

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

Instructies voor hanteren vóór gebruik
Comirnaty JN.1 moet door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg worden bereid met een aseptische techniek om de steriliteit van de bereide dispersie te verzekeren.

- **Controleer** of de injectieflacon een **gele plastic dop** heeft en of de **productnaam Comirnaty JN.1 3 microgram/dosis concentraat voor dispersie voor injectie** is (zuigelingen en kinderen van 6 maanden tot en met 4 jaar).
- Als de injectieflacon een andere productnaam vermeldt op het etiket of een andere kleur dop heeft, raadpleeg dan de Samenvatting van de productkenmerken voor die formulering.
- Als de injectieflacon bevroren wordt bewaard, moet de inhoud vóór gebruik worden ontdooid. Breng bevroren injectieflacons over naar een omgeving van 2 °C tot 8 °C om te ontdooien; het kan 2 uur duren om een verpakking met 10 injectieflacons te ontdooien. Zorg ervoor dat de injectieflacons vóór gebruik volledig zijn ontdooid.
- Wanneer de injectieflacons naar bewaring bij 2 °C tot 8 °C worden verplaatst, moet de houdbaarheidsdatum op de doos worden bijgewerkt.
- Ongeopende injectieflacons kunnen **maximaal 10 weken bij 2 °C tot 8 °C worden bewaard**; de gedrukte uiterste houdbaarheidsdatum (EXP) mag niet worden overschreden.
- Als alternatief kunnen afzonderlijke, bevroren injectieflacons gedurende 30 minuten bij temperaturen tot 30 °C worden ontdooid.
- Vóór gebruik kan de ongeopende injectieflacon maximaal 12 uur bij een temperatuur tot 30 °C worden bewaard. Ontdooide injectieflacons kunnen bij kamerlichtcondities worden gehanteerd.

Verdunnen voor een injectieflacon met een gele dop

- Laat de ontdooide injectieflacon op kamertemperatuur komen en keer de injectieflacon voorafgaand aan verdunning voorzichtig 10 maal om. Niet schudden.
- Vóór verdunning kan de ontdooide dispersie witte tot gebroken witte, ondoorzichtige, amorfe deeltjes bevatten.
- Verdun het ontdooide vaccin in zijn oorspronkelijke injectieflacon met **1,1 ml natriumchlorideoplossing (9 mg/ml; 0,9%) voor injectie** met behulp van een naald van 21 gauge of dunner en aseptische technieken.
- Maak, alvorens de naald te verwijderen uit de stop van de injectieflacon, de druk in de injectieflacon gelijk door 1,1 ml lucht op te trekken in de lege spuit voor verdunningsmiddel.
- Keer de verdunde dispersie voorzichtig 10 maal om. Niet schudden.
- Het verdunde vaccin moet een witte tot gebroken witte dispersie zijn waarin geen deeltjes zichtbaar zijn. Gebruik het verdunde vaccin niet als er vreemde deeltjes aanwezig zijn of als er sprake is van verkleuring.
- Noteer na verdunning op de injectieflacons de **betreffende datum en het betreffende tijdstip voor weggooien**.
- Bewaar ze **na verdunning** bij 2 °C tot 30 °C en gebruik ze binnen **12 uur**.
- Vries de verdunde dispersie niet in en schud er niet mee. Laat de verdunde dispersie, indien gekoeld, vóór gebruik op kamertemperatuur komen.

Bereiden van doses van 0,3 ml met een injectieflacon met een gele dop

- Na verdunning bevat de injectieflacon 1,58 ml, waaruit **3 doses van 0,3 ml** kunnen worden opgetrokken.
- Reinig op aseptische wijze de stop van de injectieflacon met een antiseptisch doekje voor eenmalig gebruik.
- Trek **0,3 ml** Comirnaty JN.1 op voor zuigelingen en kinderen van 6 maanden tot en met 4 jaar. **Standaardspuiten en/of -naalden** kunnen worden gebruikt om 3 doses uit een enkele injectieflacon op te trekken.
- Elke dosis moet **0,3 ml** vaccin bevatten.
- Gooi de injectieflacon en het overblijvende volume weg als de hoeveelheid vaccin die in de injectieflacon overblijft, geen volledige dosis van **0,3 ml** kan opleveren.
- Gooi ongebruikt vaccin binnen 12 uur na verdunning weg.

Verwijderen

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