

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogram)/dos koncentrat till injektionsvätska, dispersion

mRNA-vaccin mot covid-19

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Läkemedlet levereras i en flerdosinjektionsflaska med ett orange lock och måste spädas före användning.

En injektionsflaska (1,3 ml) innehåller 10 doser à 0,2 ml efter spädning, se avsnitt 4.2 och 6.6.

En dos (0,2 ml) innehåller 5 mikrogram tozinameran och 5 mikrogram famtozinameran, ett mRNA-vaccin mot covid-19 (nukleosidmodifierat, inkapslat i lipidnanopartiklar).

Tozinameran är ett enkelsträngat budbärar-RNA (mRNA) med 5'-cap-struktur, framställt med cellfri *in vitro*-transkriptionsmetod från motsvarande DNA-templat, som kodar för SARS-CoV-2-virusets spikeprotein (S-protein) (Original). Famtozinameran är ett enkelsträngat budbärar-RNA (mRNA) med 5'-cap-struktur, framställt med cellfri *in vitro*-transkriptionsmetod från motsvarande DNA-templat, som kodar för SARS-CoV-2-varianten omikrons (omikron BA.4-5) spikeprotein.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Koncentrat till injektionsvätska, dispersion (sterilt koncentrat).
Vaccinet är en vit till benvit fryst dispersion (pH: 6,9-7,9).

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogram)/dos koncentrat till injektionsvätska, dispersion är avsett för aktiv immunisering för att förebygga covid-19 orsakad av SARS-CoV-2 hos barn i åldern 5 till 11 år.

Detta vaccin ska användas i enlighet med officiella rekommendationer.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Barn i åldern 5 till 11 år (dvs. 5 till yngre än 12 år)

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 administreras intramuskulärt efter spädning som en enkeldos på 0,2 ml till individer i åldern 5 till 11 år oavsett tidigare vaccination mot covid-19 (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Till individer som har vaccinerats mot covid-19 tidigare ska Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 administreras minst 3 månader efter den senaste dosen covid-19-vaccin.

Kraftigt immunsupprimerade personer från 5 års ålder

Ytterligare doser kan ges till kraftigt immunsupprimerade individer i enlighet med nationella rekommendationer (se avsnitt 4.4).

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogram)/dos ska endast användas till barn i åldern 5 till 11 år.

Pediatrisk population

Det finns pediatrika formuleringar tillgängliga för spädbarn och barn i åldern 6 månader till 4 år. För detaljer hänvisas till produktresumén för andra formuleringar.

Säkerhet och effekt för vaccinet för spädbarn yngre än 6 månader har ännu inte fastställts.

Administreringssätt

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogram)/dos koncentrat till injektionsvätska, dispersion ska administreras intramuskulärt efter spädning (se avsnitt 6.6).

Efter spädning innehåller injektionsflaskor med Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 10 doser à 0,2 ml vaccin. För att kunna extrahera 10 doser ur en och samma injektionsflaska ska sprutor och/eller nålar med låg dödvolum användas. Spruta–nålkombinationen ska ha en dödvolum på högst 35 mikroliter. Om standardnålar och -sprutor används räcker eventuellt inte volymen för att extrahera 10 doser ur en och samma injektionsflaska. Oberoende av typ av nål och spruta gäller följande:

- Varje dos ska innehålla 0,2 ml vaccin.
- Om kvarvarande mängd vaccin i injektionsflaskan inte räcker till en full dos på 0,2 ml, kassera injektionsflaskan och eventuella restmängder.
- Kombinera inte överblivna vaccinnängder från olika injektionsflaskor.

Det föredragna stället är deltoideusmuskeln i överarmen.

Injicera inte vaccinet intravaskulärt, subkutant eller intradermalt.

Vaccinet ska inte blandas i samma spruta som andra vacciner eller läkemedel.

Försiktighetsåtgärder som ska vidtas före administrering av vaccinet finns i avsnitt 4.4.

Anvisningar beträffande upptining, hantering och kassering av vaccinet finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Allmänna rekommendationer

Överkänslighet och anafylaxi

Anafylaktiska reaktioner har rapporterats. Lämplig medicinsk behandling och övervakning ska alltid finnas omedelbart tillgängliga i händelse av en anafylaktisk reaktion efter administrering av vaccinet.

Noggrann observation i minst 15 minuter efter vaccination rekommenderas. De som upplevt en anafylaktisk reaktion efter en tidigare dos Comirnaty ska inte ges ytterligare doser av vaccinet.

Myokardit och perikardit

Det finns en ökad risk för myokardit och perikardit efter vaccination med Comirnaty. Dessa tillstånd kan utvecklas inom bara några dagar efter vaccinationen och har främst inträffat inom 14 dagar. De har observerats oftare efter den andra vaccinationen och oftare hos tonårspojkar och yngre män (se avsnitt 4.8). Tillgängliga data tyder på att de flesta fall är övergående. I vissa fall är intensivvårdsåtgärder nödvändiga och dödsfall har observerats.

Hälso- och sjukvårdspersonal ska vara uppmärksam på tecken och symtom på myokardit och perikardit. Vaccinerade (inklusive deras föräldrar och vårdgivare) ska instrueras att omedelbart söka läkarvård om de utvecklar symtom som tyder på myokardit eller perikardit såsom (akut och ihållande) bröstsmärta, andfåddhet eller hjärtklappning efter vaccination.

Hälso- och sjukvårdspersonal bör ta del av behandlingsriktlinjer och/eller konsultera specialister för att diagnostisera och behandla detta tillstånd.

Ångestrelaterade reaktioner

Ångestrelaterade reaktioner, inklusive vasovagala reaktioner (synkope), hyperventilering eller stressrelaterade reaktioner (t.ex. yrsel, palpitationer, ökning av hjärtfrekvens, blodtrycksförändringar, parestesi, hypestesi och svettningar) kan förekomma i samband med själva vaccinationsprocessen. Stressrelaterade reaktioner är tillfälliga och försvinner av sig själva. Personer som vaccineras ska uppmanas att informera vaccinatören om symtomen för bedömning. Det är viktigt att det finns rutiner på plats för att undvika skada från svimning.

Samtidig sjukdom

Vaccination ska skjutas upp hos personer med akut allvarlig febersjukdom eller akut infektion. En mindre infektion och/eller låggradig feber utgör inte skäl att senarelägga vaccination.

Trombocytopeni och koagulationsrubbningar

Liksom med andra intramuskulära injektioner ska vaccinet ges med försiktighet till individer som får behandling med antikoagulantia och till dem med trombocytopeni eller någon annan koagulationsrubbning (såsom hemofili) eftersom blödning eller blåmärken kan inträffa hos dessa individer efter intramuskulär administrering.

Immunsupprimerade individer

Effekt och säkerhet för vaccinet har inte utvärderats hos immunsupprimerade individer, inbegripet de som får immunsuppressiv behandling. Effekten av Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 kan vara lägre hos immunsupprimerade individer.

Skyddets varaktighet

Varaktigheten för vaccinets skyddseffekt är okänd eftersom den fortfarande håller på att fastställas i pågående kliniska prövningar.

Vaccineffektens begränsningar

Liksom med alla vacciner skyddar vaccination med Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 eventuellt inte alla som vaccineras. Det är möjligt att full skyddseffekt inte uppnås förrän 7 dagar efter vaccinationen.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

Samtidig administrering av Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 och andra vaccin har inte studerats.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns ännu inga data tillgängliga beträffande användning av Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 under graviditet.

En stor mängd observationsdata från gravida kvinnor som vaccinerats med det ursprungligen godkända Comirnaty-vaccinet under graviditetens andra och tredje trimester har dock inte visat någon ökning av negativa graviditetsutfall. Även om data om graviditetsutfall efter vaccination under den första trimestern för närvarande är begränsade har ingen ökad risk för missfall noterats. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter vad gäller graviditet, embryo-/fosterutveckling, förlossning eller postnatal utveckling (se avsnitt 5.3). Baserat på data tillgängliga för andra vaccinvarianter kan Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 användas under graviditet.

Amning

Det finns ännu inga data tillgängliga beträffande användning av Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 under amning

Inga effekter förväntas dock på ammade/spädbarn eftersom systemexponering av vaccinet hos den ammande kvinnan är försumbar. Observationsdata från kvinnor som ammade efter vaccination med det ursprungligen godkända Comirnaty-vaccinet har inte visat en risk för biverkningar hos ammade barn/spädbarn. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 kan användas under amning.

Fertilitet

Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Några av de biverkningar som nämns i avsnitt 4.8 kan dock tillfälligt påverka förmågan att framföra fordon eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Slutsatser om säkerheten för Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 dras från säkerhetsdata från Comirnaty- och Omicron-anpassade vacciner.

Comirnaty

Barn i åldern 5 till 11 år (dvs. 5 till yngre än 12 år) – efter 2 doser

I studie 3 fick totalt 3 109 barn i åldern 5 till 11 år minst en dos av det ursprungligen godkända Comirnaty-vaccinet 10 mikrogram/dos och totalt 1 538 barn i åldern 5 till 11 år fick placebo. Vid tidpunkten då analysen av fas 2/3-delen av studie 3 gjordes, med data fram till brytdatumet den 20 maj 2022 hade 2 206 (95,1 %) (1 481 Comirnaty 10 mikrogram och 725 placebo) barn följts i ≥ 4 månader efter den andra dosen under den placebokontrollerade blindade perioden.

Säkerhetsutvärderingen av studie 3 pågår fortfarande.

Den totala säkerhetsprofilen för Comirnaty hos deltagare i åldern 5 till 11 år var snarlik den som sågs hos deltagare 16 år och äldre. Den vanligaste biverkningen hos barn i åldern 5 till 11 år som fick 2 doser var smärta vid injektionsstället ($> 80\%$), trötthet ($> 50\%$), huvudvärk ($> 30\%$), rodnad och svullnad vid injektionsstället ($\geq 20\%$), myalgi, frossa och diarré ($> 10\%$).

Barn i åldern 5 till 11 år (dvs. 5 till yngre än 12 år) – efter boosterdos

I en undergrupp i studie 3 fick totalt 2 408 barn i åldern 5-11 år en boosterdos Comirnaty 10 mikrogram minst 5 månader (intervall: 5,3 till 19,4 månader) efter slutförd primärserie. Analysen av undergruppen i fas 2/3-delen av studie 3 är baserad på data fram till brytdatumet den 28 februari 2023 (medianuppföljningstid 6,4 månader).

Den totala säkerhetsprofilen för boosterdoserna var snarlik den som sågs efter primärserien. De oftast förekommande biverkningarna hos deltagare i åldern 5-11 år efter boosterdoserna var smärta vid injektionsstället (> 60 %), trötthet (> 30 %), huvudvärk (> 20 %), myalgi, frossa, rodnad och svullnad vid injektionsstället (> 10 %).

Ungdomar i åldern 12 till 15 år – efter 2 doser

I en analys av uppföljning av långtidssäkerhet i studie 2 var 2 260 ungdomar (1 131 i gruppen som fick Comirnaty och 1 129 i gruppen som fick placebo) i åldern 12 till 15 år. Av dessa hade 1 559 ungdomar (786 i gruppen som fick Comirnaty och 773 i gruppen som fick placebo) följts ≥ 4 månader efter den andra dosen.

Den totala säkerhetsprofilen för Comirnaty hos ungdomar i åldern 12 till 15 år var snarlik den som sågs hos deltagare 16 år och äldre. De oftast förekommande biverkningarna hos ungdomar i åldern 12 till 15 år som fick 2 doser var smärta vid injektionsstället (> 90 %), trötthet och huvudvärk (> 70 %), myalgi och frossa (> 40 %), artralgi och feber (> 20 %).

Deltagare 16 år och äldre – efter 2 doser

I studie 2 fick totalt 22 026 patienter 16 år eller äldre minst en dos av Comirnaty 30 mikrogram och totalt 22 021 deltagare 16 år eller äldre fick placebo (inklusive 138 och 145 ungdomar i åldern 16 och 17 år i vaccingruppen respektive placebogruppen). Totalt fick 20 519 deltagare 16 år eller äldre två doser av Comirnaty.

Vid tidpunkten då analysen av studie 2 gjordes, med ett brytdatum den 13 mars 2021 för den placebokontrollerade blindade uppföljningsperioden fram till deltagarnas avblindningsdatum, gjordes en uppföljning av totalt 25 651 deltagare (58,2 %) (13 031 som fick Comirnaty och 12 620 som fick placebo) 16 år och äldre under ≥ 4 månader efter den andra dosen. Detta omfattade totalt 15 111 deltagare (7 704 som fick Comirnaty och 7 407 som fick placebo) i åldern 16 till 55 år och totalt 10 540 deltagare (5 327 som fick Comirnaty och 5 213 som fick placebo) i åldern 56 år och äldre.

De vanligaste biverkningarna hos deltagare 16 år eller äldre som fick 2 doser var smärta vid injektionsstället (> 80 %), trötthet (> 60 %), huvudvärk (> 50 %), myalgi (> 40 %), frossa (> 30 %), artralgi (> 20 %), feber och svullnad vid injektionsstället (> 10 %) och var vanligtvis lindriga till måttliga och upphörde inom några dagar efter vaccination. En något lägre reaktogenicitetsfrekvens förknippades med högre ålder.

Säkerhetsprofilen för 545 deltagare 16 år och äldre som fick Comirnaty, och som var seropositiva för SARS-CoV-2 vid baseline, var snarlik den som sågs i den allmänna populationen.

Deltagare som är 12 år och äldre – efter boosterdos

I en undergrupp av fas 2/3-delen av studie 2 fick 306 deltagare i åldern 18-55 år som fullbordat den ursprungliga vaccinationsserien med 2 doser Comirnaty, en boosterdos Comirnaty cirka 6 månader (intervall 4,8-8,0 månader) efter att de fått dos 2. Totalt hade deltagare som fick en boosterdos en median uppföljningstid på 8,3 månader (intervall 1,1 till 8,5 månader) och 301 deltagare hade följts i ≥ 6 månader efter boosterdoserna fram till brytdatumet (22 november 2021).

Den totala säkerhetsprofilen för boosterdoserna var snarlik den som sågs efter 2 doser. De oftast förekommande biverkningarna hos deltagare i åldern 18-55 år var smärta vid injektionsstället (> 80 %), trötthet (> 60 %), huvudvärk (> 40 %), myalgi (> 30 %), frossa och artralgi (> 20 %).

I studie 4, en placebokontrollerad boosterstudie, fick deltagare 16 år och äldre som rekryterades från

studie 2 en boosterdos Comirnaty (5 081 deltagare) eller placebo (5 044 deltagare) minst 6 månader efter den andra dosen Comirnaty. Totalt hade deltagare som fick en boosterdos en median uppföljningstid på 2,8 månader (intervall 0,3 till 7,5 månader) efter boosterdosen under den blindade placebokontrollerade uppföljningsperioden till brytdatumet (8 februari 2022). Av dessa har 1 281 deltagare (895 Comirnaty och 386 placebo) följts i ≥ 4 månader efter boosterdosen Comirnaty. Inga nya biverkningar av Comirnaty identifierades.

I en undergrupp av fas 2/3-delen av studie 2 fick 825 ungdomar i åldern 12-15 år som fullbordat den ursprungliga vaccinationsserien med 2 doser Comirnaty, en boosterdos Comirnaty cirka 11,2 månader (intervall 6,3-20,1 månader) efter att de fått dos 2. Totalt hade deltagare som fick en boosterdos en median uppföljningstid på 9,5 månader (intervall 1,5-10,7 månader) baserat på data fram till brytdatum (3 november 2022). Inga nya biverkningar av Comirnaty identifierades.

Boosterdos efter primär vaccination med ett annat godkänt covid-19-vaccin

I 5 oberoende studier om användningen av en boosterdos av Comirnaty till personer som hade avslutat den primära vaccinationen med ett annat godkänt covid-19-vaccin (heterolog boosterdos), identifierades inga nya säkerhetsproblem (se avsnitt 5.1).

Omicron-anpassat Comirnaty

Barn i åldern 5 till 11 år (dvs. 5 till yngre än 12 år) – efter boosterdosen (fjärde dosen)

I en undergrupp i studie 6 (fas 3) gavs en boosterdos (fjärde dos) av Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogram) till 113 deltagare i åldern 5 till 11 år som hade fått 3 doser Comirnaty. Boosterdosen gavs 2,6 till 8,5 månader efter dos 3. Deltagare som fick en boosterdos (fjärde dos) av Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 hade en median uppföljningstid på minst 1,6 månader.

Den totala säkerhetsprofilen för Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 som boosterdos (fjärde dos) var snarlik den som sågs efter 3 doser. De oftast förekommande biverkningarna hos deltagare i åldern 5 till 11 år var smärta vid injektionsstället ($> 60\%$), trötthet ($> 40\%$), huvudvärk ($> 20\%$) och myalgi ($> 10\%$).

Deltagare i åldern 12 år och äldre – efter en boosterdos Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (fjärde dos)

I en undergrupp i studie 5 (fas 2/3) gavs en boosterdos (fjärde dos) av Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 mikrogram) till 107 deltagare mellan 12 och 17 år, 313 deltagare mellan 18 och 55 år och 306 deltagare 56 år och äldre som hade fått 3 doser Comirnaty. Boosterdosen gavs 5,4 till 16,9 månader efter dos 3. Deltagare som fick en boosterdos (fjärde dos) av Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 hade en median uppföljningstid på minst 1,5 månader.

Den totala säkerhetsprofilen för Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 som boosterdos (fjärde dos) var snarlik den som sågs efter 3 doser. De oftast förekommande biverkningarna hos deltagare 12 år och äldre var smärta vid injektionsstället ($> 60\%$), trötthet ($> 50\%$), huvudvärk ($> 40\%$), myalgi ($> 20\%$), frossa ($> 10\%$) och artralgi ($> 10\%$).

Biverkningar från kliniska studier av Comirnaty och Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 och erfarenhet efter godkännande av Comirnaty i tabellform hos personer 5 år och äldre

Biverkningar som observerats under kliniska studier presenteras nedan enligt följande frekvensgrupper: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 1. Biverkningar av Comirnaty och Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 i kliniska prövningar och erfarenhet efter godkännande av Comirnaty hos personer 5 år och äldre

Organsystem	Frekvens	Biverkning
Blodet och lymfsystemet	Vanliga	Lymfadenopati ^a
Immunsystemet	Mindre vanliga	Överkänslighetsreaktioner (t.ex. hudutslag, klåda, nässelutslag ^b , angioödem ^b)
	Ingen känd frekvens	Anafylaxi
Metabolism och nutrition	Mindre vanliga	Minskad aptit
Psykiska störningar	Mindre vanliga	Sömnlöshet
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Huvudvärk
	Mindre vanliga	Yrsel ^d , letargi
	Sällsynta	Akut perifer facialispares ^c
	Ingen känd frekvens	Parestesi ^d , hypestesi ^d
Hjärtat	Mycket sällsynta	Myokardit ^d , perikardit ^d
Mag-tarmkanalen	Mycket vanliga	Diarré ^d
	Vanliga	Illamående, kräkningar ^d
Hud och subkutan vävnad	Mindre vanliga	Hyperhidros, nattliga svettningar
	Ingen känd frekvens	Erythema multiforme ^d
Muskuloskeletal systemet och bindväv	Mycket vanliga	Artralgi, myalgi
	Mindre vanliga	Smärta i extremitet ^e
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Ingen känd frekvens	Kraftig menstruationsblödning ⁱ
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga	Smärta vid injektionsstället, trötthet, frossa, feber ^f , svullnad vid injektionsstället
	Vanliga	Rodnad vid injektionsstället ^h
	Mindre vanliga	Asteni, sjukdomskänsla, klåda vid injektionsstället
	Ingen känd frekvens	Omfattande svullnad av den vaccinerade armen ^d , ansiktssvullnad ^g

- En högre frekvens av lymfadenopati hos deltagare 5 år och äldre rapporterades efter en boosterdos ($\leq 2,8\%$) än efter de primära doserna ($\leq 0,9\%$) av vaccinet.
- Frekvensgruppen för nässelutslag och angioödem var sällsynt.
- Under den kliniska prövningens säkerhetsuppföljning och fram till den 14 november 2020 rapporterades akut perifer facialispares av fyra deltagare i gruppen som fick mRNA-vaccin mot covid-19. Debut av facialispares var dag 37 efter dos 1 (deltagare fick inte dos 2) samt dag 3, 9 och 48 efter dos 2. Inga fall av akut perifer facialispares rapporterades i placebogruppen.
- Biverkningar fastställda efter godkännande.
- Avser den vaccinerade armen.
- En högre frekvens av feber observerades efter den andra dosen jämfört med den första dosen.
- Ansiktssvullnad hos vaccinemottagare med anamnes med injektion av hudfillers har rapporterats efter godkännande för försäljning.
- Rodnad vid injektionsstället förekom med en högre frekvens (mycket vanligt) hos barn i åldern 5 till 11 år.
- De flesta fall föreföll inte vara allvarliga, och övergående.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Myokardit och perikardit

Den ökade risken för myokardit efter vaccination med Comirnaty är störst hos tonårspojkar och yngre män (se avsnitt 4.4).

I två stora europeiska farmakoepidemiologiska studier har man uppskattat den ökade risken för tonårspojkar och yngre män efter den andra dosen av Comirnaty. En studie visade på omkring 0,265 (95-procentigt KI 0,255–0,275) extra fall av myokardit hos pojkar och män i åldern 12–29 år per 10 000 jämfört med oexponerade personer under en period av 7 dagar efter den andra dosen. I en annan studie förekom 0,56 (95-procentigt KI 0,37–0,74) extra fall av myokardit hos pojkar och män i åldern 16–24 år per 10 000 jämfört med oexponerade personer under en period av 28 dagar efter den andra dosen.

Begränsade data visar att risken för myokardit och perikardit efter vaccination med Comirnaty hos barn i åldern 5 till 11 år förefaller vara lägre än i åldrarna 12 till 17 år.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Överdoseringsdata finns tillgängliga från 52 studiedeltagare i den kliniska prövningen som på grund av ett spädningsfel fick 58 mikrogram Comirnaty. Vaccinmottagarna rapporterade ingen ökad reaktogenicitet eller ökade biverkningar.

Vid överdosering rekommenderas övervakning av vitala funktioner och eventuell symtomatisk behandling.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: vacciner, vacciner mot virusinfektioner, ATC-kod: J07BN01

Verkningsmekanism

Det nukleosidmodifierade mRNA:t i Comirnaty är inkapslat i lipidnanopartiklar, vilket gör att det icke-replikerande RNA:t kan tas upp i värdceller som i sin tur direkt påbörjar transient uttryck av SARS-CoV-2-virus S-antigen. mRNA:t kodar för membranförankrade, fullängds S med två punktmutationer i den centrala helixstrukturen. Mutation av dessa två aminosyror till prolin låser S i en antigeniskt föredragen prefusionskonformation. Vaccinet stimulerar både neutraliserande antikroppar och ett cellulärt immunsvaret mot spike (S)-antigenet, vilka kan bidra till skydd mot covid-19.

Effekt

Omicron-anpassat Comirnaty

Immunogenicitet hos barn i åldern 5 till 11 år (dvs. 5 till yngre än 12 år) – efter booster-dosen (fjärde dos)

I en analys av en undergrupp i studie 6 gavs en booster-dos (fjärde dos) av Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 till 103 deltagare mellan 5 och 11 år som tidigare hade fått en primär vaccinationsserie med 2 doser samt en booster-dos av Comirnaty. Resultaten inkluderar immunogenicitetsdata från en

jämförelsegrupp med deltagare mellan 5 och 11 år från studie 3 som hade fått 3 doser Comirnaty. Bland deltagarna mellan 5 och 11 år som fick en fjärde dos av Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 och deltagarna mellan 5 och 11 år som fått en tredje dos av Comirnaty var 57,3 % respektive 58,4 % positiva för SARS CoV-2 vid baseline.

Immunsvaret 1 månad efter en boosterdos (fjärde dos) av Comirnaty Original/Omicron BA.4 5 orsakade i allmänhet liknande omikron BA.4/BA.5-specifika neutraliserande titrar jämfört med titrarna i jämförelsegruppen, som fick 3 doser Comirnaty. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 orsakade också liknande referensstamspecifika titrar jämfört med titrarna i jämförelsegruppen.

Resultaterande vaccininmunogenicitet efter en boosterdos till deltagare mellan 5 och 11 år presenteras i tabell 2.

Tabell 2. Studie 6 – geometrisk medelkvot och geometriska medeltitrar – deltagare med eller utan tecken på infektion – 5 till 11 år – utvärderbar immunogenicitetspopulation

SARS-CoV-2 neutraliseringsanalys	Provtagningstillfälle ^a	Vaccingrupp (tilldelad/randomiserad)				
		Studie 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5) 10 mikrogram dos 4 och 1 månad efter dos 4		Studie 3 Comirnaty 10 mikrogram dos 3 och 1 månad efter dos 3		Studie 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5)/Comirnaty 10 mikrogram
		n ^b	GMT ^c (95 % KI ^c)	n ^b	GMT ^c (95 % KI ^c)	GMR ^d (95 % KI ^d)
Omicron BA.4-5 - NT50 (titer) ^e	Före vaccination	102	488,3 (361,9, 658,8)	112	248,3 (187,2, 329,5)	-
	1 månad	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)
Referensstam - NT50 (titer) ^e	Före vaccination	102	2 904,0 (2 372,6, 3 554,5)	113	1 323,1 (1 055,7, 1 658,2)	-
	1 månad	102	8 245,9 (7 108,9, 9 564,9)	113	7 235,1 (6 331,5, 8 267,8)	-

Förkortningar: KI = konfidensintervall; GMR = geometrisk medelkvot; GMT = geometrisk medeltiter; LLOQ = lägre kvantifieringsgräns; LS = minsta kvadrat; N-bindande = SARS-CoV-2 nukleoprotein-bindande; NT50 = 50 % neutraliserande titer; SARS-CoV-2 = svår akut luftvägsinfektion coronavirus 2.

- Protokollspecifik tid för blodprovstagning.
- n = antal deltagare med giltiga och fastställda analysresultat för den specificerade analysen vid det angivna provtagningstillfället.
- GMT-värden och 2-sidiga 95 % KI beräknades genom exponentiering av den genomsnittliga logaritmen av titrarna och motsvarande KI (baserat på t-distributionen). Analysresultat under LLOQ sattes till $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- GMR-värden och 2-sidiga 95 % KI beräknades genom exponentiering av skillnaderna mellan genomsnittliga LS för analysen och motsvarande KI baserat på analys av log-transformerade analysresultat med användning av en linjär regressionsmodell med log-transformerade neutraliserande titrar vid baseline, infektionsstatus efter baseline och vaccingrupper som kovariater.
- NT50 mot SARS-CoV-2 fastställdes med hjälp av en validerad 384-brunnars analysplattform (ursprunglig stam [USA WA1/2020, isolerad i januari 2020] och omikron B.1.1.529 undervariant BA.4/BA.5).

Immunogenicitet hos deltagare 12 år och äldre – efter en boosterdos (fjärde dos)

I en analys av en undergrupp i studie 5 gavs en boosterdos (fjärde dos) av Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 till 105 deltagare mellan 12 och 17 år, 297 deltagare mellan 18 och 55 år, och 286 deltagare 56 år och äldre, som tidigare hade fått en primär vaccinationsserie med 2 doser samt en boosterdos av Comirnaty. 75,2 % av deltagarna mellan 12 och 17 år, 71,7 % av de mellan 18 och 55 år och 61,5 % av de 56 år och äldre testade positivt för SARS-CoV-2 vid baslinjen.

Analys av 50 % neutraliserande antikroppstitrar (NT50) mot omikron BA.4-5 och mot en referensstam hos deltagare 56 år och äldre som fick en boosterdos (fjärde dos) av Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 i studie 5 jämfört med en subgrupp deltagare från studie 4 som fick en

boosterdos (fjärde dos) av Comirnaty visade överlägsenhet för Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 jämfört med Comirnaty baserat på geometrisk medelkvot (GMR) och non-inferiority baserat på skillnad i seroresponsfrekvens med avseende på anti-omikron-BA.4-5-immunsvar, samt non-inferiority för anti-referensstam-immunsvar baserat på GMR (tabell 3).

Analys av NT50 mot omikron BA.4/BA.5 hos deltagare mellan 18 och 55 år jämfört med deltagare 56 år och äldre som fick en boosterdos (fjärde dos) av Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 i studie 5 uppvisade non-inferiority för anti-omikron BA.4-5-immunsvar hos deltagare mellan 18 och 55 år jämfört med deltagare 56 år och äldre vad gäller både GMR och skillnaden i seroresponsfrekvens (tabell 3).

Studien bedömde också NT50 för anti-omikron BA.4-5 SARS-CoV-2 och referensstammar före vaccination och 1 månad efter vaccination hos deltagare som fick en boosterdos (fjärde dos) (tabell 4).

Tabell 3. Geometriska medeltitrar (NT50) för SARS-CoV-2 och skillnaden mellan andel deltagare med serorespons 1 månad efter vaccinationsserie – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 från studie 5 och Comirnaty från undergruppen från studie 4 – deltagare med eller utan tecken på SARS-CoV-2-infektion – utvärderbar immunogenicitetspopulation

GMT (NT50) för SARS-CoV-2 1 månad efter vaccinationsserie								
SARS-CoV-2 neutraliseringsanalys	Studie 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Undergrupp i studie 4 Comirnaty		Jämförelse mellan åldersgrupper	Jämförelse mellan vaccingrupper
	18 till 55 år		56 år och äldre		56 år och äldre		Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 18 till 55 år/ ≥ 56 år	≥ 56 år Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 /Comirnaty
	n ^a	GMT ^c (95 % KI ^c)	n ^a	GMT ^b (95 % KI ^b)	n ^a	GMT ^b (95 % KI ^b)	GMR ^c (95 % KI ^c)	GMR ^c (95 % KI ^c)
	Omicron BA.4-5 – NT50 (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
Referensstam – 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
Skillnad i andel deltagare med serorespons 1 månad efter vaccinationsserie								
SARS-CoV-2 neutraliseringsanalys	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Undergrupp i studie 4 Comirnaty		Jämförelse mellan åldersgrupper	Jämförelse mellan vaccingrupper ≥ 56 år
	18 till 55 år		56 år och äldre		56 år och äldre		Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 18 till 55 år/ ≥ 56 år	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 /Comirnaty
	N ^h	n ⁱ (%) (95 % KI ^k)	N ^h	n ⁱ (%) (95 % KI ^k)	N ^h	n ⁱ (%) (95 % KI ^l)	Skillnad ^k (95 % KI ^l)	Skillnad ^k (95 % KI ^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

Förkortningar: KI = konfidensintervall; GMR = geometrisk medelkvot; GMT = geometrisk medeltiter; LLOQ = lägre kvantifieringsgräns; LS = minsta kvadrat; NT50 = 50 % neutraliserande titer; SARS-CoV-2 = svår akut luftvägsinfektion coronavirus 2.

Obs! Serorespons definieras som ≥ 4 -faldig ökning från baseline. Om baseline-mätningen är under LLOQ bedöms ett postvaccinationsvärde på $\geq 4 \times \text{LLOQ}$ vara en serorespons.

- a. n = antal deltagare med giltiga och fastställda analysresultat för den specificerade analysen vid det angivna provtagningstillfället.
- b. GMT-värden och 2-sidiga 95 % KI beräknades genom exponentiering av den genomsnittliga logaritmen av titrarna och motsvarande KI (baserat på t-distributionen). Analysresultat under LLOQ sattes till $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- c. GMR-värden och 2-sidiga 95 % KI beräknades genom exponentiering av skillnaderna mellan genomsnittliga LS och motsvarande KI baserat på analys av logaritmiskt transformerade neutraliseringstitrar med användning av en linjär regressionsmodell med neutraliseringstitrar vid baseline (logaritmisk skala) och vaccingrupp eller åldersgrupp.
- d. NT50 mot SARS-CoV-2 fastställdes med hjälp av en validerad 384-brunnars analysplattform (ursprunglig stam [USA-WA1/2020, isolerad i januari 2020] och omikron B.1.1.529 undervariant BA.4/BA.5).
- e. Non-inferiority uppges om den nedre gränsen för det 2-sidiga 95 % KI för GMR är större än 0,67.
- f. Överlägsenhet uppges om den nedre gränsen för det 2-sidiga 95 % KI för GMR är större än 1.
- g. Non-inferiority uppges om den nedre gränsen för det 2-sidiga 95 % KI för GMR är större än 0,67 och effektmåttsestimatet för GMR är $\geq 0,8$.
- h. N = antal deltagare med giltiga och fastställda analysresultat för den specificerade analysen både före vaccination och vid det angivna provtagningstillfället. Detta värde är denominatoren för beräkningen av procentandel.
- i. n = antal deltagare med serorespons i den angivna analysen vid det angivna provtagningstillfället.
- j. Exakt 2-sidigt KI, baserat på Clopper-Pearson-metoden.
- k. Skillnad i andel, uttryckt som procentandel.
- l. 2-sidigt KI baserat på Miettinen-Nurminen-metoden stratifierat enligt kategorier för neutraliserande titrar vid baseline ($<$ median, \geq median) för skillnaden i andel. Medianvärdet för neutraliserande titrar vid baseline beräknades utifrån poolade data i 2 jämförelsegrupper.
- m. Non-inferiority uppges om den nedre gränsen för det 2-sidiga 95 % KI för skillnaden i procentandel för deltagare med serorespons är $> -10 \%$.
- n. Non-inferiority uppges om den nedre gränsen för det 2-sidiga 95 % KI för skillnaden i procentandel för deltagare med serorespons är $> -5 \%$.

Tabell 4. Geometriska medeltitrar – subgrupper från studie 5 med Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 – innan och 1 månad efter boosterdos (fjärde dos) – deltagare från 12 år – med eller utan tecken på infektion – utvärderbar immunogenicitetspopulation

SARS-CoV-2 neutraliserings-analys	Provtagnings-tillfälle ^a	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5					
		12 till 17 år		18 till 55 år		56 år och äldre	
		n ^b	GMT ^c (95 % KI ^c)	n ^b	GMT ^c (95 % KI ^c)	n ^b	GMT ^c (95 % KI ^c)
Omicron BA.4-5 - NT50 (titer) ^d	Före vaccination	104	1 105,8 (835,1, 1 464,3)	294	569,6 (471,4, 688,2)	284	458,2 (365,2, 574,8)
	1 månad	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)
Referensstam – NT50 (titer) ^d	Före vaccination	105	6 863,3 (5 587,8, 8 430,1)	296	4 017,3 (3 430,7, 4 704,1)	284	3 690,6 (3 082,2, 4 419,0)
	1 månad	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)

Förkortningar: KI = konfidensintervall; GMT = geometrisk medeltiter; LLOQ = lägre kvantifieringsgräns; NT50 = 50 % neutraliserande titer; SARS-CoV-2 = svår akut luftvägsinfektion coronavirus 2.

- Protokollspecifik tid för blodprovstagning.
- n = antal deltagare med giltiga och fastställda analysresultat för den specificerade analysen vid det angivna provtagningsstillfallet.
- GMT-värden och 2-sidiga 95 % KI beräknades genom exponentiering av den genomsnittliga logaritmen av titrarna och motsvarande KI (baserat på t-distributionen). Analysresultat under LLOQ sattes till $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- NT50 mot SARS-CoV-2 fastställdes med hjälp av en validerad 384-brunnars analysplattform (ursprunglig stam [USA-WA1/2020, isolerad i januari 2020] och omikron B.1.1.529 undervariant BA.4-5).

Comirnaty

Studie 2 är en multicenter, multinationell, randomiserad, placebokontrollerad, observatörsblindad dosvals-, vaccinkandidatvals- och effektstudie i fas 1/2/3 hos deltagare 12 år och äldre. Randomisering stratifierades enligt ålder: 12 till 15 år, 16 till 55 år eller 56 år och äldre, med minst 40 % av deltagarna i åldersgruppen ≥ 56 år. Studien exkluderade deltagare som var immunsupprimerade och deltagare med tidigare klinisk eller mikrobiologisk diagnos av covid-19. Deltagare med preexisterande stabil sjukdom, definierad som sjukdom som inte krävde signifikant förändring av behandling eller inläggning på sjukhus för förvärrad sjukdom under de 6 sista veckorna före rekrytering, inkluderades liksom deltagare med konstaterad stabil infektion med humant immunbristvirus (hiv), hepatit C-virus (HCV) eller hepatit B-virus (HBV).

Effekt hos deltagare 16 år och äldre – efter 2 doser

I fas 2/3-delen av studie 2 blev, baserat på data tillkomna fram till den 14 november 2020, cirka 44 000 deltagare jämnt randomiserade till att få 2 doser av antingen det ursprungliga godkända mRNA-vaccinet mot covid-19 eller placebo. I effektanalyserna inkluderades deltagare som fått sin andra vaccinationsdos inom 19 till 42 dagar efter den första vaccinationsdosen. Majoriteten (93,1 %) av vaccinnottagarna fick sin andra dos 19 dagar till 23 dagar efter dos 1. Man planerar att göra en uppföljning av deltagare i upp till 24 månader efter dos 2 för utvärdering av säkerhet och effekt mot covid-19. I den kliniska studien fick deltagarna göra ett uppehåll på minst 14 dagar före och efter administrering av ett influensavaccin för att kunna få antingen placebo eller mRNA-vaccin mot covid-19. I den kliniska studien fick deltagarna göra ett uppehåll på minst 60 dagar före eller efter mottagande av blod-/plasmaproducter för att kunna få antingen placebo eller mRNA-vaccin mot covid-19.

Analyspopulationen för det primära effektmåttet inkluderade 36 621 deltagare 12 år och äldre (18 242 i gruppen som fick mRNA-vaccin mot covid-19 och 18 379 i placebogruppen) utan tidigare SARS-CoV-2-infektion uppmätt sju dagar efter den andra dosen. Dessutom var 134 patienter i åldern 16 till

17 år (66 i gruppen som fick mRNA-vaccin mot covid-19 och 68 i placebogruppen) och 1 616 deltagare var 75 år och äldre (804 i gruppen som fick mRNA-vaccin mot covid-19 och 812 i placebogruppen).

När den primära effektanalysen gjordes hade deltagarna följts för symtomatisk covid-19 under totalt 2 214 personår (vaccingruppen) respektive 2 222 personår (placebogruppen).

Det förekom inga betydelsefulla kliniska skillnader i vaccinets övergripande skyddseffekt hos deltagare med risk för svår covid-19, inklusive deltagare med 1 eller fler komorbiditeter som ökar risken för svår covid-19 (t.ex. astma, kroppsmasseindex (BMI) ≥ 30 kg/m², kronisk lungsjukdom, diabetes mellitus och hypertoni).

Information om vaccineffekt presenteras i tabell 5.

Tabell 5. Vaccineffekt – Första covid-19-fall minst 7 dagar efter dos 2, enligt åldersgrupp – deltagare utan infektion inom 7 dagar efter dos 2 – population med utvärderbar effekt (7 dagar)

Första covid-19-fall minst 7 dagar efter dos 2 hos deltagare utan tidigare SARS-CoV2-infektion*			
Subgrupp	mRNA-vaccin mot covid-19 N ^a = 18 198 Fall n1 ^b Övervakningstid ^c (n2 ^d)	Placebo N ^a = 18 325 Fall n1 ^b Övervakningstid ^c (n2 ^d)	Vaccineffekt % (95 % KI) ^e
Alla deltagare	8 2,214 (17 411)	162 2,222 (17 511)	95,0 (90,0; 97,9)
16 till 64 år	7 1,706 (13 549)	143 1,710 (13 618)	95,1 (89,6; 98,1)
65 år och äldre	1 0,508 (3 848)	19 0,511 (3 880)	94,7 (66,7; 99,9)
65 till 74 år	1 0,406 (3 074)	14 0,406 (3 095)	92,9 (53,1; 99,8)
75 år och äldre	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1; 100,0)

Obs! Bekräftade fall fastställdes med omvänt transkriptaspolymeraskedjereaktion (RT-PCR) och minst 1 symptom överensstämmande med covid-19 [*Falldefinition: (minst 1 av följande) feber, ny eller förvärrad hosta, ny eller förvärrad andfåddhet, frossa, ny eller förvärrad muskelsmärta, nedsatt lukt- och smaksinne som inte förekommit tidigare, halsont, diarré eller kräkning.]

* Deltagare utan serologiska eller virologiska tecken (inom 7 dagar efter att ha fått den sista dosen) på tidigare SARS-CoV-2-infektion (dvs. negativt resultat för nukleosid (N)-bindande antikropp [serum] vid besök 1 och SARS-CoV-2 ej påvisat med nukleinsyradagnostik (NAAT) [nasalt pinnprov] vid besök 1 och 2) och som hade negativt resultat med NAAT (nasala pinnprover) vid ett ej inbokat besök inom 7 dagar efter dos 2 inkluderades i analysen.

- N = antal deltagare i den specificerade gruppen.
- n1 = antal deltagare som uppfyller effektmåtsdefinitionen.
- Total övervakningstid på 1 000 personår för det givna effektmåttet för alla deltagare inom varje grupp som löper risk för effektmåttet. Giltigperiod för tillväxt för covid-19-fall är minst 7 dagar efter dos 2 till slutet av övervakningsperioden.
- n2 = antal deltagare som löper risk för effektmåttet.
- Tvåsidigt konfidensintervall (KI) för vaccineffekt är härledd baserat på Clopper-Pearson-metoden justerat för övervakningstid. KI ej justerat för multiplicitet.

mRNA-vaccinets skyddseffekt mot covid-19 minst 7 dagar efter dos 2 var 94,6 % (95 % konfidensintervall på 89,6-97,6 %) jämfört med placebo hos deltagare 16 år och äldre med eller utan tecken på tidigare SARS-CoV-2-infektion.

Subgruppsanalyser av det primära effektmåttet visade dessutom liknande effektmåttsestimat för kön, etniskt ursprung och deltagare med medicinska komorbiditeter förknippade med hög risk för svår covid-19.

Uppdaterade effektanalyser utfördes med ytterligare bekräftade covid-19-fall som tillkommit under den blindade placebokontrollerade uppföljningen, vilket motsvarar upp till 6 månader efter dos 2 i effektpopulationen.

Information om den uppdaterade vaccineffekten presenteras i tabell 6.

Tabell 6. Vaccineffekt – Första covid-19-fall minst 7 dagar efter dos 2, enligt åldersgrupp – deltagare utan infektion* inom 7 dagar efter dos 2 – population med utvärderbar effekt (7 dagar) under den placebokontrollerade uppföljningsperioden

Subgrupp	mRNA-vaccin mot covid-19 N^a = 20 998 Fall n¹^b Övervakningstid^c (n2^d)	Placebo N^a = 21 096 Fall n¹^b Övervakningstid^c (n2^d)	Vaccineffekt % (95 % KI^e)
Alla deltagare ^f	77 6 247 (20 712)	850 6,003 (20 713)	91,3 (89,0; 93,2)
16 till 64 år	70 4,859 (15 519)	710 4,654 (15 515)	90,6 (87,9; 92,7)
65 år och äldre	7 1,233 (4 192)	124 1,202 (4 226)	94,5 (88,3; 97,8)
65 till 74 år	6 0,994 (3 350)	98 0,966 (3 379)	94,1 (86,6; 97,9)
75 år och äldre	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

Obs! Bekräftade fall fastställdes med omvänt transkriptaspolymeraskedjereaktion (RT-PCR) och minst 1 symptom överensstämmande med covid-19 (symtom omfattade: feber, ny eller förvärrad hosta, ny eller förvärrad andfåddhet, frossa, ny eller förvärrad muskelsmärta, nedsatt lukt- och smaksinne som inte förekommit tidigare, halsont, diarré, kräkning).

* Deltagare utan tecken på tidigare SARS-CoV-2-infektion (dvs. negativt resultat för nukleosid (N)-bindande antikropp [serum] vid besök 1 och SARS-CoV-2 ej påvisat med NAAT [nasalt pinnprov] vid besök 1 och 2) och som hade negativt resultat med NAAT (nasala pinnprover) vid ett ej inbokat besök inom 7 dagar efter dos 2 inkluderades i analysen.

- N = antal deltagare i den specificerade gruppen.
- n1 = antal deltagare som uppfyller effektmåttdefinitionen.
- Total övervakningstid på 1 000 personår för det givna effektmåttet för alla deltagare inom varje grupp som löper risk för effektmåttet. Giltigperiod för tillväxt för covid-19-fall är minst 7 dagar efter dos 2 till slutet av övervakningsperioden.
- n2 = antal deltagare som löper risk för effektmåttet.
- Tvåsidigt 95 % konfidensintervall (KI) för vaccineffekt är härledd baserat på Clopper-Pearson-metoden justerad för övervakningstid.
- Inkluderade bekräftade fall hos deltagare i åldern 12 till 15 år: 0 i gruppen som fick mRNA-vaccin mot covid-19 respektive 16 i placebogruppen.

I den uppdaterade effektanalysen var mRNA-vaccinets skyddseffekt mot covid-19 minst 7 dagar efter dos 2 jämfört med placebo 91,1 % (95 % KI på 88,8 % till 93,0 %) under den tid då Wuhan/vildtyp- och alfavarianterna var de huvudsakliga dominerande stammarna hos deltagare i populationen med utvärderbar effekt med eller utan tecken på tidigare SARS-CoV-2-infektion.

De uppdaterade effektanalyserna enligt subgrupp visade dessutom liknande effektmåttsestimat för kön, etnisk tillhörighet, geografi och deltagare med medicinska komorbiditeter och fetma förknippade med hög risk för svår covid-19.

Effekt mot svår covid-19

Uppdaterade effektanalyser av sekundära effektmått stödde nyttan av mRNA-vaccinet mot covid-19 för att förebygga svår covid-19.

Från och med den 13 mars 2021 presenteras vaccineffekt mot svår covid-19 endast för deltagare med eller utan tidigare SARS-CoV-2-infektion (tabell 7) eftersom antalet covid-19-fall hos deltagare utan tidigare SARS-CoV-2-infektion var samma som hos deltagare med eller utan tidigare SARS-CoV-2-infektion, både i gruppen som fick mRNA-vaccin mot covid-19 och i placebogruppen.

Tabell 7. Vaccineffekt – Första fall av svår covid-19 hos deltagare med eller utan infektion enligt FDAs definition* efter dos 1 eller inom 7 dagar efter dos 2 under den placebokontrollerade uppföljningen

	mRNA-vaccin mot covid-19 Fall n1^a Övervakningstid (n2^b)	Placebo Fall n1^a Övervakningstid^c (n2^b)	Vaccineffekt % (95 % KI^c)
Efter dos 1 ^d	1 8,439 ^e (22 505)	30 8,288 ^e (22 435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 dagar efter dos 2 ^f	1 6,522 ^g (21 649)	21 6,404 ^g (21 730)	95,3 (70,9; 99,9)

Obs! Bekräftade fall fastställdes med omvänt transkriptaspolymeraskedjereaktion (RT-PCR) och minst 1 symptom överensstämmande med covid-19 (symtom omfattade: feber, ny eller förvärrad hosta, ny eller förvärrad andfåddhet, frossa, ny eller förvärrad muskelvärk, nedsatt lukt- och smaksinne som inte förekommit tidigare, halsont, diarré, kräkning).

* Allvarlig sjukdom från covid-19 enligt definition av amerikanska hälsomyndigheten FDA (Food and Drug Administration) är bekräftad covid-19 samt minst 1 av följande:

- Kliniska tecken vid vila som tyder på svår systemisk sjukdom (andningsfrekvens ≥ 30 andetag per minut, hjärtfrekvens ≥ 125 slag per minut, syremättnad ≤ 93 % med rumsluft vid havsnivå, eller förhållandet mellan partiellt syrgastrick i artärer och andel syrgas i inandningsluften < 300 mmHg)
- Andningssvikt [definierad som behov av högflödessyrgas, icke-invasiv respiratorbehandling, respiratorbehandling eller extrakorporeal membransyresättning (ECMO)]
- Tecken på chock (systoliskt blodtryck < 90 mmHg, diastoliskt blodtryck < 60 mmHg, eller som kräver vasopressorbehandling)
- Signifikant akut renal, hepatisk eller neurologisk dysfunktion
- Intagning på intensivvårdsavdelning
- Död.

a. n1 = antal deltagare som uppfyller effektmåttdefinitionen.

b. n2 = antal deltagare som löper risk för effektmåttet.

c. Tvåsidigt konfidensintervall (KI) för vaccineffekt är härledd baserat på Clopper-Pearson-metoden justerad för övervakningstid.

d. Effekt bedömd baserat på hela den tillgängliga effektpopulationen (modifierad intention-to-treat-population) för dos 1 som inkluderade samtliga randomiserade patienter som fick minst en dos studieintervention.

e- Total övervakningstid på 1 000 personår för det givna effektmåttet för alla deltagare inom varje grupp som löper risk för effektmåttet. Giltigperiod för tillväxt för covid-19-fall är från dos 1 till slutet av övervakningsperioden.

f. Effekt bedömd på den populationen med utvärderbar effekt (7 dagar) som inkluderade alla lämpliga randomiserade deltagare som fått alla doser studieintervention enligt randomisering inom det fördefinierade fönstret, har inga andra betydelsefulla protokollavvikelser enligt läkarens bedömning.

g. Total övervakningstid på 1 000 personår för det givna effektmåttet för alla deltagare inom varje grupp som löper risk för effektmåttet. Giltigperiod för tillväxt för covid-19-fall är minst 7 dagar efter dos 2 till slutet av övervakningsperioden.

Effekt och immunogenicitet hos ungdomar i åldern 12 till 15 år – efter 2 doser

I en initial analys av studie 2 av ungdomar i åldern 12 till 15 år (motsvarande en median uppföljningstid på > 2 månader efter dos 2) utan tecken på tidigare infektion sågs inga fall bland de 1 005 deltagare som fick vaccinet och 16 fall bland de 978 deltagare som fick placebo. Effektmåttsestimatet är 100 % (95 % konfidensintervall 75,3, 100). Hos deltagare med eller utan tecken på tidigare infektion sågs 0 fall bland de 1 119 som fick vaccin och 18 fall bland de 1 110 deltagare som fick placebo. Detta tyder också på ett effektmåttsestimat på 100 % (95 % konfidensintervall 78,1, 100).

Uppdaterade effektanalyser genomfördes med ytterligare bekräftade fall av covid-19 som tillkommit under blindad placebokontrollerad uppföljning motsvarande upp till 6 månader efter dos 2 i effektpopulationen.

I den uppdaterade effektanalysen av studie 2 hos ungdomar i åldern 12 till 15 år utan tecken på tidigare infektion sågs inga fall bland de 1 057 deltagare som fick vaccinet och 28 fall hos de 1 030 deltagare som fick placebo. Punkttestimatet för effekt är 100 % (95 % konfidensintervall 86,8, 100,0) under den tid då alfavarianten var den huvudsakliga dominerande stammen. Hos deltagare med eller utan tecken på tidigare infektion sågs 0 fall bland de 1 119 deltagare som fick vaccinet och 30 fall bland de 1 109 deltagare som fick placebo. Detta tyder också på ett effektmåttsestimat på 100 % (95 % konfidensintervall 87,5, 100,0).

Under studie 2 genomfördes en analys av SARS-CoV-2-neutraliserande titrar 1 månad efter dos 2 i en slumpmässigt utvald undergrupp av deltagare som inte visat några serologiska eller virologiska tecken på tidigare SARS-CoV-2-infektion upp till 1 månad efter dos 2, för att jämföra svaret hos ungdomar i åldern 12 till 15 år (n = 190) med det hos deltagare i åldern 16 till 25 år (n = 170).

Kvoten för de geometriska medeltitrarna (GMT) i åldersgruppen 12 till 15 år i förhållande till åldersgruppen 16 till 25 år var 1,76, med ett 2-sidigt 95 % KI på 1,47 till 2,10. Det 1,5-faldigt högre non-inferiority-kriteriet uppfylldes därmed eftersom den lägre gränsen för det 2-sidiga 95 % konfidensintervallet för den geometriska medelkvoten [GMR] var > 0,67.

Effekt och immunogenicitet hos barn i åldern 5 till 11 år (dvs. 5 till yngre än 12 år) – efter 2 doser

Studie 3 är en fas 1/2/3-studie bestående av en öppen dosbestämmande del (fas 1) och en multicenter, multinationell, randomiserad, placebokontrollerad (koksaltlösning) observatörsblindad studiedel för bestämning av effekt (fas 2/3) i vilken deltagare i åldern 5 till 11 år har skrivits in. Majoriteten (94,4 %) av randomiserade vaccinnottagare fick den andra dosen 19 dagar till 23 dagar efter dos 1.

Initiala deskriptiva vaccineffektresultat hos barn i åldern 5 till 11 år utan tecken på tidigare SARS-CoV-2-infektion presenteras i tabell 8. Inga fall av covid-19 observerades i vare sig vaccingruppen eller i placebogruppen hos deltagare med tecken på tidigare SARS-CoV-2-infektion.

Tabell 8. Vaccineffekt – Första covid-19-fall inom 7 dagar efter dos 2: utan tecken på infektion inom 7 dagar efter dos 2 – Fas 2/3 – Barn i åldern 5 till 11 år utvärderbar effektpopulation

Första covid-19-fall inom 7 dagar efter dos 2 hos barn i åldern 5 till 11 år utan tecken på tidigare SARS-CoV-2-infektion*			
	mRNA-vaccin mot covid-19 10 mikrogram/dos N^a = 1 305 Fall n¹^b Övervakningstid^c (n²^d)	Placebo N^a = 663 Fall n¹^b Övervakningstid^c (n²^d)	Vaccineffekt % (95 % KI)
Barn i åldern 5 till 11 år	3 0,322 (1 273)	16 0,159 (637)	90,7 (67,7; 98,3)

Obs! Bekräftade fall fastställdes med omvänt transkriptaspolymeraskedjereaktion (RT-PCR) och minst 1 symptom överensstämmande med covid-19 (symtom omfattade: feber, ny eller förvärrad hosta, ny eller förvärrad andfåddhet, frossa, ny eller förvärrad muskelvärk, nedsatt lukt- och smaksinne som inte förekommit tidigare, halsont, diarré eller kräkning).

* Deltagare utan tecken på tidigare SARS-CoV-2-infektion (dvs. negativt resultat för nukleosid (N)-bindande antikropp [serum] vid besök 1 och SARS-CoV-2 ej påvisat med nukleinsyradiagnostik (NAAT) [nasalt pinnprov] vid besök 1 och 2) och som hade negativt resultat med NAAT (nasalt pinnprov) vid ett ej inbokat besök inom 7 dagar efter dos 2 inkluderades i analysen.

- N = antal deltagare i den specificerade gruppen.
- n¹ = antal deltagare som uppfyller effektmåtsdefinitionen.
- Total övervakningstid på 1 000 personår för det givna effektmåttet för alla deltagare inom varje grupp som löper risk för effektmåttet. Giltig period för tillväxt för covid-19-fall är minst 7 dagar efter dos 2 till slutet av övervakningsperioden.
- n² = antal deltagare som löper risk för effektmåttet.

Förspecificerade hypotesdrivna effektanalyser genomfördes med ytterligare bekräftade fall av covid-19 som tillkommit under blindad placebokontrollerad uppföljning motsvarande upp till 6 månader efter dos 2 i effektpopulationen.

I effektanalysen av studie 3 hos barn i åldern 5 till 11 år utan tecken på tidigare infektion sågs 10 fall bland de 2 703 deltagare som fick vaccinet och 42 fall hos de 1 348 deltagare som fick placebo. Punkttestimatet för effekt är 88,2 % (95 % konfidensintervall 76,2, 94,7) under den tid då deltavarianten var den huvudsakliga dominerande stammen. Hos deltagare med eller utan tecken på tidigare infektion sågs 12 fall bland de 3 018 deltagare som fick vaccinet och 42 fall bland de 1 511 deltagare som fick placebo. Effektmåttsestimatet är 85,7 % (95 % konfidensintervall 72,4, 93,2).

I studie 3 demonstrerades effekt vid en analys av 50 % neutraliserande antikroppstitrar (NT50) mot SARS-CoV-2 1 månad efter dos 2 i en slumpmässigt utvald undergrupp av patienter genom överbrygning av immunsvår (immunobridging), i vilken barn i åldern 5 till 11 år (dvs. 5 till yngre än 12 år) i fas 2/3-delen av studie 3 jämfördes med deltagare i åldern 16 till 25 år i fas 2/3-delen av studie 2 utan serologiska eller virologiska tecken på tidigare SARS-CoV-2-infektion upp till 1 månad efter dos 2, och som därmed uppfyllde de förspecificerade immunobridging-kriterierna för både den geometriska medelkvoten (GMR) och skillnaden i serologiskt svar, med serologiskt svar definierat som en minst 4-faldig ökning i NT50 mot SARS-CoV-2 från baseline (innan dos 1).

GMR för NT50 mot SARS-CoV-2 1 månad efter dos 2 hos barn i åldern 5 till 11 år (dvs. i åldern 5 år till yngre än 12 år) och det för unga vuxna i åldern 16 till 25 år var 1,04 (2-sidigt 95 % KI: 0,93, 1,18). Bland deltagare utan tidigare tecken på SARS-CoV-2-infektion upp till 1 månad efter dos 2 uppvisade 99,2 % av barn i åldern 5 till 11 år och 99,2 % av deltagare i åldern 16 till 25 år ett serologiskt svar 1 månad efter dos 2. Skillnaden i andelen deltagare med serologiskt svar mellan de 2 åldersgrupperna (barn och unga vuxna) var 0,0 % (2-sidigt 95 % KI: -2,0 %, 2,2 %). Denna information presenteras i tabell 9.

Tabell 9. Sammanfattning av geometrisk medelkvot för 50 % neutraliserande antikroppstiter och skillnad i andel deltagare med serologiskt svar – jämförelse av barn i åldern 5 till 11 år (studie 3) med deltagare i åldern 16 till 25 år (studie 2) – deltagare utan tecken på infektion upp till 1 månad efter dos 2 – immunobridging-undergrupp – Fas 2/3 – utvärderbar immunogenicitetspopulation

		mRNA-vaccin mot covid-19		5 till 11 år/ 16 till 25 år	
		10 mikrogram/dos 5 till 11 år N ^a = 264	30 mikrogram/dos 16 till 25 år N ^a = 253		
	Tidpunkt ^b	GMT ^c (95 % KI ^c)	GMT ^c (95 % KI ^c)	GMR ^d (95 % KI ^d)	Uppfyllda immunobridging-målet ^e (J/N)
Geometriskt medelvärde 50 % neutraliserande titer^f (GMT^c)	1 månad efter dos 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
	Tidpunkt ^b	n ^g (%) (95 % KI ^h)	n ^g (%) (95 % KI ^h)	Skillnad % ⁱ (95 % KI ⁱ)	Uppfyllda immunobridging-målet ^k (J/N)
Serologiskt svar (%) för 50 % neutraliserande titer^f	1 månad efter dos 2	262 (99,2) (97,3, 99,9)	251 (99,2) (97,2, 99,9)	0,0 (-2,0, 2,2)	J

Förkortningar: KI = konfidensintervall, GMR = geometrisk medelkvot, GMT = geometrisk medeltiter, LLOQ = lägre kvantifieringsgräns, NAAT = nukleinsyradiagnostik, NT50 = 50 % neutraliserande titer, SARS-CoV-2 = svår akut luftvägsinfektion coronavirus 2, J/N = ja/nej.

Obs! Deltagare utan serologiskt eller virologiskt tecken (upp till 1 månad efter dos 2-blodprovstagning) på tidigare SARS-CoV-2-infektion (dvs. negativt resultat för nukleosid [N]-bindande antikropp [serum] vid dos 1-besöket och 1 månad efter dos 2, och hos vilka SARS-CoV-2 inte påvisats med nukleinsyradiagnostik (NAAT) [nasalt pinnprov] vid ett ej inbokad besök upp till 1 månad efter dos 2-blodprovstagning) och som inte hade haft covid-19 inkluderades i analysen.

Obs! Serologiskt svar definieras som en ≥ 4 -faldig ökning från baseline (före dos 1). Om det uppmätta värdet vid baseline är under LLOQ betraktas ett postvaccinationsanalysresultat $\geq 4 \times$ LLOQ som ett serologiskt svar.

- N = antal deltagare med giltiga och fastställda analysresultat före vaccination och 1 månader efter dos 2. Dessa värden är även procentberäkningarnas benämningar för serologiska svar.
- Protokollspecifik tid för blodprovstagning.
- GMT-värden och 2-sidiga 95 % KI beräknades genom exponentiering av den genomsnittliga logaritmen av titrarna och motsvarande KI (baserat på t-distributionen). Analysresultat under LLOQ sattes till $0,5 \times$ LLOQ.
- GMR-värden och 2-sidiga 95 % KI beräknades genom exponentiering av de genomsnittliga skillnaderna av analysen och motsvarande KI (baserat på t-distributionen), logaritmerna av titrarna (5 till 11 års ålder minus 16 till 25 års ålder) och motsvarande KI (baserat på t-distributionen).
- Immunobridging baserat på GMT uppges om den lägre gränsen för det 2-sidiga 95 % KI för GMR är större än 0,67 pej punkttestimatet för GMR är $\geq 0,8$.
- NT50 mot SARS-CoV-2 fastställdes med hjälp av analysmetoden SARS-CoV-2 mNeonGreen Virus Microneutralization Assay. För analysen används ett fluorescerande rapportörvirus framställt ur stammen USA_WA1/2020 och virusneutralisering avläses i monolager av Vero-celler. Provets NT50 definieras som den reciproka serumspädningen vid vilken 50 % av viruset neutraliseras.
- n = Antal deltagare med serologiskt svar baserat på NT50 1 månader efter dos 2.
- Exakt 2-sidigt KI baserat på Clopper-Pearson-metoden.
- Skillnad i andel, uttryckt som procent (5 till 11 års ålder minus 16 till 25 års ålder).
- 2-sidigt KI, baserat på Miettinen-Nurminen-metoden för skillnaden i förhållanden uttryckt som procent.

- k. Immunobridging baserat på serologiskt svar uppges om den lägre gränsen för det 2-sidiga 95 % KI för skillnader i serologiskt svar är mer än -10,0 %.

Immunogenicitet hos barn i åldern 5 till 11 år (dvs. 5 till yngre än 12 år) – efter boosterdos

En boosterdos Comirnaty gavs till 401 slumpmässigt utvalda deltagare i studie 3. Slutsatser om effekten av en boosterdos i åldern 5-11 år bygger på immunogeniciteten. Immunogeniciteten för denna bedömdes med NT50 mot referensstammen av SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020). Analyser av NT50 1 månad efter boosterdos jämfört med före boosterdos visade en avsevärd ökning av GMT hos individer i åldern 5 till och med 11 år som inte hade serologiska eller virologiska tecken på tidigare SARS-CoV-2-infektion upp till 1 månad efter dos 2 och boosterdos. Denna analys sammanfattas i tabell 10.

Tabell 10. Sammanfattning av geometriska medeltitrar – NT50 – deltagare utan tecken på infektion – fas 2/3 – immunogenicitet-undergrupp – i åldern 5 till och med 11 år – utvärderbar immunogenicitetspopulation

	Tidpunkt för provtagning ^a		
	1 månad efter boosterdos (n ^b =67)	1 månad efter dos 2 (n ^b =96)	1 månad efter boosterdos/ 1 månad efter dos 2
Analys	GMT ^c (95 % KI ^c)	GMT ^c (95 % KI ^c)	GMR ^d (95 % KI ^d)
SARS-CoV-2, neutraliseringsanalys - 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)

Förkortningar: KI = konfidensintervall, GMR = geometrisk medelkvot, GMT = geometrisk medeltiter, LLOQ = lägre kvantifieringsgräns, NT50 = 50 % neutraliserande titer, SARS-CoV-2 = svår akut luftvägsinfektion coronavirus 2.

- Protokollspecifik tid för blodprovstagning.
- n = antal deltagare med giltiga och fastställda analysresultat för den specificerade analysen vid den givna tidpunkten för dos/provtagning.
- GMT-värden och 2-sidiga 95 % KI beräknades genom exponentiering av den genomsnittliga logaritmen av titrarna och motsvarande KI (baserat på t-distributionen). Analysresultat under LLOQ sattes till $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- GMR-värden och 2-sidiga 95 % KI beräknades genom exponentiering av den genomsnittliga skillnaden mellan logaritmerna av titrarna (1 månad efter boosterdos minus 1 månad efter dos 2) och motsvarande KI (baserat på t-distributionen).

Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Comirnaty för alla grupper av den pediatrika populationen för förebyggande av covid-19 (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Ej relevant.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende allmäntoxicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa.

Allmän toxicitet

Råttor som administrerats Comirnaty intramuskulärt (3 hela humandoser en gång i veckan vilket genererade relativt högre nivåer hos råttor på grund av kroppsviktsskillnader) visade på viss förekomst av ödem och erytem vid injektionsstället samt ett ökat antal vita blodkroppar (inklusive basofiler och eosinofiler) överensstämmande med en inflammatorisk respons samt vakuolisering av *porta hepatis*-celler utan tecken på leverskada. Alla effekter var reversibla.

Gentoxicitet/karcinogenicitet

Varken gentoxicitets- eller karcinogenicitetsstudier utfördes. Vaccinkomponenterna (lipider och mRNA) förväntas inte ha någon genotoxisk potential.

Reproduktionstoxikologiska effekter

Reproduktions- och utvecklingstoxikologiska effekter undersöktes hos råttor i en kombinerad fertilitets- och utvecklingstoxikologisk studie där honråttor gavs Comirnaty intramuskulärt före parning och under gestationsperioden (4 hela humandoser som genererade relativt högre nivåer hos råttor på grund av kroppsviktsskillnader, omfattande tiden före parning dag 21 till gestationsdag 20). SARS-CoV-2-neutraliserande antikroppssvar förekom hos moderdjur från före parning till slutet av studien postnataldag 21 samt hos foster och avkomma. Inga vaccinrelaterade effekter på fertilitet, dräktighet, embryo-fetal utveckling eller utveckling hos avkomma sågs. Inga data finns tillgängliga om huruvida Comirnaty passerar placenta eller utsöndras i bröstmjolk.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

((4-hydroxybutyl)azandiyl)bis(hexan-6,1-diyl)bis(2-hexyldekanooat) (ALC-0315)

2-[(polyetylen glykol)-2000]-N,N-ditetradecylacetamid (ALC-0159)

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

Kolesterol

Trometamol

Trometamolhydroklorid

Sackaros

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Oöppnade injektionsflaskor

Vaccinet tas emot i djupfryst tillstånd vid -90 °C till -60 °C.

Fryst vaccin kan förvaras vid antingen -90 °C till -60 °C eller vid 2 °C till 8 °C efter mottagande.

2 år vid förvaring vid -90 °C till -60 °C.

De upptinade (tidigare djupfrysta) injektionsflaskorna kan förvaras vid 2 °C till 8 °C i upp till 10 veckor inom hållbarhetsperioden på 2 år.

Upptiningsmetod

Vid förvaring djupfryst vid -90 °C till -60 °C kan vaccinförpackningar med 10 injektionsflaskor tinas upp vid antingen 2 °C till 8 °C i 4 timmar eller så kan enstaka injektionsflaskor tinas upp i rumstemperatur (upp till 30 °C) i 30 minuter.

Upptinade (tidigare djupfrysta) injektionsflaskor

10 veckors förvaring och transport vid 2 °C till 8 °C inom hållbarhetsperioden på 2 år.

- När vaccinet flyttas till förvaring vid 2 °C till 8 °C, måste det uppdaterade utgångsdatumet skrivas ner på ytterkartongen och vaccinet ska användas eller kasseras innan det uppdaterade utgångsdatumet har passerat. Det ursprungliga utgångsdatumet ska kryssas över.
- Om vaccinet tas emot vid 2 °C till 8 °C ska det förvaras vid 2 °C till 8 °C. Utgångsdatumet på ytterkartongen ska ha uppdaterats för att återspegla utgångsdatumet vid förvaring i kylskåp och det ursprungliga utgångsdatumet ska ha kryssats över.

Före användning kan de öppnade injektionsflaskorna förvaras i upp till 12 timmar vid temperaturer mellan 8 °C och 30 °C.

Upptinade injektionsflaskor kan hanteras i rumsbelysning.

Efter upptining får vaccinet inte frysas in på nytt.

Hantering av temperaturavvikelser under förvaring i kylskåp

- Stabilitetsdata tyder på att innehållet i den öppnade injektionsflaskan är stabilt i upp till 10 veckor vid förvaring mellan -2 °C och 2 °C, inom hållbarhetsperioden på 10 veckor vid 2 °C till 8 °C.
- Stabilitetsdata tyder på att injektionsflaskan kan förvaras i upp till 24 timmar vid temperaturer 8 °C till 30 °C, inklusive upp till 12 timmar efter första punktion.

Denna information är avsedd som vägledning för hälso- och sjukvårdspersonal endast i händelse av tillfälliga temperaturavvikelser.

Efter spädning av läkemedlet

Kemisk och fysikalisk stabilitet efter beredning har visats för 12 timmar vid 2 °C till 30 °C efter spädning med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning, vilket inkluderar upp till 6 timmars transporttid. Ur mikrobiologisk synpunkt ska läkemedlet användas omedelbart, såvida inte spädningssättet utesluter risk för mikrobiell kontaminering. Om användning inte sker omedelbart ansvarar användaren för förvaringstider och förhållanden efter öppnande.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i djupfryst tillstånd vid -90 °C till -60 °C.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Under förvaring, minimera exponering för rumsbelysning och undvik exponering för direkt solljus och ultraviolett ljus.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter upptining och spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

1,3 ml koncentrat till dispersion i en 2 ml genomskinlig flerdosinjektionsflaska (typ I-glas) med en propp (syntetiskt bromobutylgummi) och ett orange snäpplock med en aluminiumförsegling. Varje injektionsflaska innehåller 10 doser (se avsnitt 6.6).

Förpackningsstorlekar: 10 injektionsflaskor eller 195 injektionsflaskor

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Hanteringsanvisningar innan användning

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 ska beredas av hälso- och sjukvårdspersonal med aseptisk teknik för att säkerställa att färdigberedd dispersion är steril.

- **Verifiera** att injektionsflaskan har ett **orange plastlock** och att **produktnamnet är Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogram)/dos koncentrat till injektionsvätska, dispersion** (barn 5 till 11 år).
- Om injektionsflaskan har ett annat produktnamn på etiketten hänvisas till produktresumén till det vaccinet.
- Om injektionsflaskan förvaras i djupfrost tillstånd måste den tinas upp före användning. Frysta injektionsflaskor ska flyttas till kylskåp (2 °C till 8 °C) för upptining. Det kan ta 4 timmar för en förpackning med 10 injektionsflaskor att tina. Säkerställ att injektionsflaskorna är helt upptinade före användning.
- När injektionsflaskor flyttas till förvaring i kylskåp vid 2 °C till 8 °C ska utgångsdatumet på kartongen uppdateras.
- Öppnade injektionsflaskor kan **förvaras i upp till 10 veckor vid 2 °C till 8 °C**; utan att passera det tryckta utgångsdatumet (EXP).
- Som alternativ kan enstaka frysta injektionsflaskor tinas upp i 30 minuter vid temperaturer upp till 30 °C.
- Före användning kan öppnad injektionsflaska förvaras i upp till 12 timmar vid temperaturer upp till 30 °C. Upptinade injektionsflaskor kan hanteras i rumsbelysning.

Spädning

- Låt den upptinade injektionsflaskan anta rumstemperatur och vänd den försiktigt 10 gånger före spädning. Får ej skakas.
- Före spädning kan den upptinade dispersionen innehålla vita till benvita ogenomskinliga amorfa partiklar.
- Det upptinade vaccinet måste spädas i den ursprungliga injektionsflaskan med **1,3 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning** med hjälp av en 21 gauge eller tunnare nål samt aseptisk teknik.
- Jämna ut trycket i injektionsflaskan innan du drar ut nålen ur injektionsflaskan genom att dra upp 1,3 ml luft i den tomma sprutan som innehöll spädningsvätskan.
- Vänd den utspädda dispersionen varsamt 10 gånger. Får ej skakas.
- Vaccin efter spädning ska vara en vit till benvit dispersion utan synliga partiklar. Använd inte det utspädda vaccinet om det innehåller partiklar eller är missfärgat.
- De utspädda injektionsflaskorna ska märkas med **tillämpligt datum och tillämplig tidpunkt för kassering**.
- **Efter spädning**, förvara vid 2 °C till 30 °C och använd inom **12 timmar**.
- Frys inte och skaka inte den utspädda dispersionen. Vid förvaring i kylskåp, låt den utspädda dispersionen anta rumstemperatur före användning.

Beredning av 0,2 ml-doser

- Efter spädning innehåller injektionsflaskan 2,6 ml ur vilken 10 doser à 0,2 ml kan extraheras.
- Använd aseptisk teknik för att rengöra injektionsflaskans propp med en antiseptisk servett för engångsbruk.
- Dra upp 0,2 ml Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 för barn i åldern 5 till 11 år.
Sprutor och/eller nålar med låg dödvolym ska användas för att kunna extrahera 10 doser från en och samma injektionsflaska. Spruta–nålkombinationen ska ha en dödvoly m på högst 35 mikroliter. Om standardnålar och -sprutor används räcker volymen eventuellt inte för att extrahera tio doser ur en och samma injektionsflaska.
- Varje dos måste innehålla 0,2 ml vaccin.
- Om kvarvarande mängd vaccin i injektionsflaskan inte räcker till en full dos på 0,2 ml, kassera injektionsflaskan och kvarvarande volym.
- Kassera allt oanvänt vaccin inom 12 timmar efter spädning.

Kassering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/20/1528/011
EU/1/20/1528/012

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 21 december 2020
Datum för den senaste förnyelsen: 10 oktober 2022

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

3.7.2024

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>.

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 21 december 2020

Datum för den senaste förnyelsen: 10 oktober 2022

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>.