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 JN.1 30 microgram/dosis dispersie voor injectie
Comirnaty JN.1 30 microgram/dosis dispersie voor injectie in een voorgevulde spuit
Comirnaty JN.1 10 microgram/dosis dispersie voor injectie
COVID-19-mRNA-vaccin

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Niet verdunnen vóór gebruik.

Tabel 1. Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling van Comirnaty JN.1

Productpresentatie	**Container**	**Dosis (doses) 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 (grijze dop)	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) (grijze dop)	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	
Comirnaty JN.1 10 microgram/dosis dispersie voor injectie	Injectieflacon voor eenmalige dosering (blauwe dop)	1 dosis van 0,3 ml	Eén dosis (0,3 ml) bevat 10 microgram bretovameran, een COVID-19-mRNA-vaccin (nucleoside-gemodificeerd, ingebed in lipidenanodeeltjes).
	Injectieflacon voor meervoudige dosering (2,25 ml) (blauwe dop)	6 doses 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 (Omicron JN.1) coderen.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Dispersie voor injectie.

Comirnaty JN.1 30 microgram/dosis dispersie voor injectie is een witte tot gebroken witte dispersie (pH: 6,9 - 7,9).

Comirnaty JN.1 10 microgram/dosis dispersie voor injectie is een heldere tot enigszins melkachtige dispersie (pH: 6,9 - 7,9).

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Comirnaty JN.1 dispersie voor injectie is geïndiceerd voor actieve immunisatie bij personen van 6 maanden 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 dispersie voor injectie 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.

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.

Zuigelingen en kinderen van 6 maanden tot en met 4 jaar die geen COVID-19-vaccin hebben gekregen
Comirnaty JN.1 10 microgram/dosis dispersie voor injectie wordt intramusculair toegediend als een primaire kuur van 2 doses. Het wordt aanbevolen de tweede dosis 8 weken na de eerste dosis toe te dienen (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 10 microgram.

Zuigelingen en kinderen van 6 maanden tot en met 4 jaar met een voorgeschiedenis van voltooiing van een primaire kuur met een COVID-19-vaccin
Comirnaty JN.1 10 microgram/dosis dispersie voor injectie wordt intramusculair toegediend als een enkele dosis.

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.

Zuigelingen en kinderen van 6 maanden tot en met 4 jaar die eerder 1 dosis of 2 doses van de primaire kuur van 3 doses van 3 mcg hebben gekregen
Aanvullende doses van Comirnaty JN.1 10 microgram/dosis kunnen worden toegediend om de primaire kuur van 3 doses te voltooien. De tweede dosis kan 3 weken na de eerste dosis worden toegediend, gevolgd door een derde dosis die ten minste 8 weken na de tweede dosis moet worden toegediend (zie rubriek 4.8 en 5.1).

Ernstig immuungecompromitteerde personen
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 van Comirnaty JN.1 10 microgram/dosis kan bestaan uit een vorig of huidig vaccin van Comirnaty, 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
De veiligheid en werkzaamheid van het vaccin bij zuigelingen jonger dan 6 maanden zijn nog niet vastgesteld.

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

Wijze van toediening

Comirnaty JN.1 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 veiligheid en immunogeniciteit zijn beoordeeld bij een beperkt aantal immuungecompromitteerde personen, waaronder personen die met immunosuppressiva werden behandeld (zie rubriek 4.8 en 5.1). 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 JN.1 30 microgram/dosis dispersie voor injectie kan gelijktijdig met een seizoensgriepvaccin worden toegediend.

Bij personen van 18 jaar en ouder kan Comirnaty JN.1 gelijktijdig met een pneumokokkenconjugaatvaccin (PCV) worden toegediend.

Bij personen van 18 jaar en ouder kan Comirnaty JN.1 gelijktijdig met een niet-geadjuveerd recombinant eiwitvaccin tegen het respiratoir syncytieel virus (RSV) worden toegediend.

Bij personen van 65 jaar en ouder kan Comirnaty JN.1 gelijktijdig met een niet-geadjuveerd recombinant eiwitvaccin tegen RSV en een hooggedoseerd influenzavaccin worden toegediend.

Verschillende injecteerbare vaccins moeten op verschillende injectieplaatsen worden toegediend.

Er is geen onderzoek naar gelijktijdige toediening van Comirnaty JN.1 10 microgram/dosis dispersie voor injectie 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.

Er zijn echter beperkte gegevens afkomstig van klinische onderzoeken (minder dan 300 zwangerschapsuitkomsten) over het gebruik van Comirnaty bij zwangere deelnemers. Uit een grote hoeveelheid observationele gegevens over zwangere vrouwen die tijdens het tweede en derde trimester gevaccineerd zijn met het aanvankelijk goedgekeurde vaccin van 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). 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 vaccin van Comirnaty 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 vaccins van Comirnaty.

Aanvankelijk goedgekeurd vaccin van Comirnaty
Zuigelingen van 6 tot en met 23 maanden – na 3 doses van de primaire reeks met 3 mcg
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.

De meest frequent voorkomende bijwerkingen bij zuigelingen van 6 tot en met 23 maanden die een dosis van een 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 van de primaire reeks met 3 mcg
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.

De meest frequent voorkomende bijwerkingen bij kinderen van 2 tot en met 4 jaar die een dosis van een 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 van het aanvankelijk goedgekeurde vaccin van 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 van het aanvankelijk goedgekeurde vaccin van 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.

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.

Voor Omicron aangepast Comirnaty

Zuigelingen van 6 tot en met 23 maanden – na 2 doses

In 2 groepen van onderzoek 6 (fase 2/3, groep 1 en 2) kregen 604 deelnemers van 6 tot en met 23 maanden die niet eerder een COVID-19-vaccin hadden gekregen, 2 doses van Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mcg. Deelnemers werden gedurende een mediane periode van 8,5 maanden gevolgd.

De meest frequent voorkomende bijwerkingen bij deelnemers van 6 tot jonger dan 23 maanden waren verminderde eetlust, sufheid en prikkelbaarheid (> 20%), en injectieplaatsgevoeligheid (> 10%).

Zuigelingen van 6 tot en met 23 maanden – na ten minste 3 doses

In 3 groep van onderzoek 6 (fase 1) kregen 95 deelnemers van 6 tot en met 23 maanden ten minste 1 dosis van Comirnaty Original/Omicron BA.4/BA.5 bij 3 mcg (n=33), 6 mcg (n=29) of 10 mcg (n=33) toegediend in week 0, 3 en 11. Deelnemers werden na de derde dosis gedurende een mediane periode van 13 maanden gevolgd.

De meest frequent voorkomende bijwerkingen bij deelnemers die een reeks van 3 doses van 10 mcg kregen, waren prikkelbaarheid (> 60%), sufheid (> 50%), injectieplaatsgevoeligheid en verminderde eetlust (> 30%), roodheid (> 20%) en zwelling (> 10%).

Kinderen van 2 tot en met 4 jaar – na een enkele dosis

In 2 groepen van onderzoek 6 (fase 2/3, groep 4 en 5) kregen 688 deelnemers van 2 tot en met 4 jaar die niet eerder een COVID-19-vaccin hadden gekregen, een enkele dosis van Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mcg. Deelnemers werden gedurende een mediane periode van 6,3 maanden gevolgd.

De meest frequent voorkomende bijwerkingen bij deelnemers van 2 tot en met 4 jaar waren injectieplaatspijn en vermoeidheid (> 20%), en hoofdpijn (> 10%).

Kinderen van 5 tot en met 11 jaar – na een enkele dosis

In een subgroep van onderzoek 6 (subonderzoek E, fase 2/3) kregen 310 deelnemers van 5 tot en met 11 jaar die niet eerder een COVID-19-vaccin hadden gekregen, 1 dosis van Comirnaty Omicron XBB.1.5. Deelnemers werden gedurende een mediane periode van 6,4 maanden gevolgd.

De meest frequent voorkomende bijwerkingen bij deelnemers waren injectieplaatspijn (> 40%), vermoeidheid, hoofdpijn en spierpijn (> 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 6,3 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 myalgie (> 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%), myalgie (> 20%), koude rillingen (> 10%) en artralgie (> 10%).

Deelnemers van 12 jaar en ouder – na een boosterdosis van Comirnaty Omicron XBB.1.5 (vierde dosis of meer)
In een subgroep van onderzoek 13 (fase 2/3) kregen 412 deelnemers van 12 jaar en ouder die ten minste 3 doses van een goedgekeurd mRNA-COVID-19-vaccin hadden gekregen, een boosterdosis (vierde dosis of meer) van Comirnaty Omicron XBB.1.5 2,0 tot 24,1 maanden na toediening van dosis 3. Deelnemers die een boosterdosis (vierde dosis of meer) van Comirnaty XBB.1.5 kregen, werden gedurende een mediane periode van 6,3 maanden gevolgd.

Het veiligheidsprofiel van Comirnaty Omicron XBB.1.5 was vergelijkbaar met het algemene veiligheidsprofiel van Comirnaty.

Deelnemers van 12 jaar en ouder – na een enkele dosis van Comirnaty Omicron XBB.1.5
In een subgroep van onderzoek 13 (fase 2/3) kregen 311 deelnemers van 12 jaar en ouder die positief waren voor SARS-CoV-2 bij de uitgangssituatie en niet eerder een COVID-19-vaccin hadden gekregen, 1 dosis van Comirnaty Omicron XBB.1.5. Deelnemers werden gedurende een mediane periode van 6,4 maanden gevolgd.

Het veiligheidsprofiel van Comirnaty Omicron XBB.1.5 was vergelijkbaar met het algemene veiligheidsprofiel van Comirnaty. De meest frequent voorkomende bijwerkingen bij deelnemers waren injectieplaatspijn (> 50%), vermoeidheid (> 30%), hoofdpijn (> 20%), myalgie, diarree, artralgie, koude rillingen en zwelling van injectieplaats (> 10%).

Deelnemers van 12 jaar en ouder – na een enkele dosis van Comirnaty Omicron JN.1
In een subgroep van onderzoek 13 (fase 2/3) kregen 216 deelnemers van 12 jaar en ouder 1 dosis van Comirnaty Omicron JN.1 en werden gedurende een mediane periode van 6,3 maanden gevolgd.

Het veiligheidsprofiel van Comirnaty Omicron JN.1 was vergelijkbaar met het algemene veiligheidsprofiel van Comirnaty. De meest frequent voorkomende bijwerkingen bij deelnemers waren injectieplaatspijn (> 60%), vermoeidheid (> 30%), hoofdpijn (> 20%), myalgie, koude rillingen en zwelling van injectieplaats (> 10%).

Deelnemers van 18 jaar en ouder – na een enkele dosis van Comirnaty Omicron KP.2
In een subgroep van onderzoek 13 (fase 2/3) kregen 102 deelnemers van 18 jaar en ouder 1 dosis van Comirnaty Omicron KP.2 en werden gedurende een mediane periode van 6,3 maanden gevolgd.

Het veiligheidsprofiel van Comirnaty Omicron KP.2 was vergelijkbaar met het algemene veiligheidsprofiel van Comirnaty. De meest frequent voorkomende bijwerkingen bij deelnemers waren injectieplaatspijn (> 50%), vermoeidheid (> 40%), hoofdpijn en myalgie (> 20%).

<u>Lijst in tabelvorm van bijwerkingen afkomstig van klinische onderzoeken met Comirnaty en ervaring met Comirnaty na verlening van de handelsvergunning bij personen van 6 maanden en ouder</u>

Bijwerkingen die zijn waargenomen tijdens klinische onderzoeken en bij ervaring na toekenning van de handelsvergunning 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 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[b], pruritus, urticaria[c], angio-oedeem[c])
	Niet bekend	Anafylaxie
Voedings- en stofwisselings-stoornissen	Soms	Verminderde eetlust[d]
Psychische stoornissen	Zeer vaak	Prikkelbaarheid[e]
	Soms	Insomnia
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Hoofdpijn; sufheid[e]
	Soms	Duizeligheid[g]; lethargie
	Zelden	Acute perifere gelaatsparalyse[f]
	Niet bekend	Paresthesie[g]; hypo-esthesie[g]
Hartaandoeningen	Zeer zelden	Myocarditis[g]; pericarditis[g]
Maagdarmstelselaandoeningen	Zeer vaak	Diarree[g]
	Vaak	Nausea; braken[g,m]
Huid- en onderhuidaandoeningen	Soms	Hyperhidrose; nachtzweten
	Niet bekend	Erythema multiforme[g]
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Zeer vaak	Artralgie; myalgie
	Soms	Pijn in extremiteit[h]
Voortplantings-stelsel- en borstaandoeningen	Niet bekend	Hevige menstruele bloedingen[l]
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Injectieplaatspijn[h]; injectieplaatsgevoeligheid[e]; vermoeidheid; koude rillingen; pyrexie[i]; zwelling van injectieplaats
	Vaak	Injectieplaatsroodheid[k]
	Soms	Asthenie; malaise; injectieplaats-pruritus
	Niet bekend	Uitgebreide zwelling van de gevaccineerde ledemaat[g]; zwelling van het gezicht[j]

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 rash was 'vaak' bij deelnemers van 6 tot en met 23 maanden.
c. De frequentiecategorie voor urticaria en angio-oedeem was 'zelden'.
d. De frequentiecategorie voor verminderde eetlust was 'zeer vaak' bij deelnemers van 6 tot en met 23 maanden.
e. Prikkelbaarheid, injectieplaatsgevoeligheid en sufheid betreffen deelnemers van 6 tot en met 23 maanden.
f. 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.
g. Bijwerkingen vastgesteld na verlening van de handelsvergunning.
h. Verwijst naar de gevaccineerde arm.
i. Een hogere frequentie van pyrexie is waargenomen na de tweede dosis in vergelijking met de eerste dosis.
j. In de postmarketingfase is melding gemaakt van zwelling van het gezicht bij personen die het vaccin toegediend kregen die eerder huidvullers ('fillers') hebben gebruikt.
k. Injectieplaatsroodheid kwam met een hogere frequentie (zeer vaak) voor bij deelnemers van 6 maanden tot en met 11 jaar en bij immuungecompromitteerde deelnemers van 2 jaar en ouder.
l. De meeste gevallen bleken niet ernstig en tijdelijk van aard te zijn.
m. De frequentiecategorie voor braken was 'zeer vaak' bij zwangere vrouwen van 18 jaar en ouder en bij immuungecompromitteerde deelnemers van 2 tot en met 18 jaar.

Bijzondere populaties

Zuigelingen geboren bij zwangere deelnemers – na 2 doses van Comirnaty
Onderzoek C4591015 (onderzoek 9), een placebogecontroleerd fase 2/3-onderzoek, evalueerde in totaal 346 zwangere deelnemers die Comirnaty (n = 173) of placebo (n = 173) kregen. Zuigelingen (Comirnaty n = 167 of placebo n = 168) werden geëvalueerd tot 6 maanden. Er werden geen veiligheidskwesties vastgesteld die konden worden toegeschreven aan vaccinatie van de moeder met Comirnaty.

Immuungecompromitteerde deelnemers (volwassenen en kinderen)
In onderzoek C4591024 (onderzoek 10) kregen in totaal 124 immuungecompromitteerde deelnemers van 2 jaar en ouder Comirnaty (zie rubriek 5.1).

Veiligheid bij gelijktijdige toediening van vaccins

Gelijktijdige toediening met seizoensinfluenzavaccin
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).

Gelijktijdige toediening met pneumokokkenconjugaatvaccin
In onderzoek 11 (B7471026), een fase 3-onderzoek, werden deelnemers van 65 jaar en ouder die een boosterdosis van Comirnaty gelijktijdig toegediend kregen met een 20-valent pneumokokkenconjugaatvaccin (20vPNC) (n=187) vergeleken met deelnemers die alleen Comirnaty kregen (n=185).

Gelijktijdige toediening met een niet-geadjuveerd recombinant eiwitvaccin tegen RSV of met een niet-geadjuveerd recombinant eiwitvaccin tegen RSV en een hooggedoseerd influenzavaccin
In onderzoek 12 (C5481001), een fase 1/2-onderzoek, werden deelnemers van 65 jaar en ouder die Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 en een RSV-vaccin gelijktijdig toegediend kregen in één arm plus een hooggedoseerd quadrivalent influenzavaccin (QIV) (n=158) of placebo (n=157) in de andere arm vergeleken met deelnemers die de afzonderlijke vaccins kregen met placebo.

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

In klinische onderzoeken en bij ervaring na verlening van de handelsvergunning zijn er meldingen gedaan van hogere dan de aanbevolen doses Comirnaty. In het algemeen waren de bij overdosering gemelde bijwerkingen vergelijkbaar met het bekende bijwerkingenprofiel van Comirnaty.

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 6 tot en met 23 maanden – na 2 doses van Comirnaty Omicron XBB1.5 bij personen die niet eerder een vaccin hadden gekregen
In een analyse van een subgroep van onderzoek 6 werden 367 deelnemers van 6 tot en met 23 maanden die 2 doses van Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mcg kregen, vergeleken met 234 deelnemers van 6 tot en met 23 maanden die drie dosis van 3 mcg van Comirnaty Omicron XBB.1.5 kregen. Bij deelnemers van 6 tot en met 23 maanden die 2 doses van Comirnaty 10 mcg kregen en deelnemers van 6 tot en met 23 maanden die 3 doses van Comirnaty 3 mcg kregen, waren respectievelijk 64,6% en 64,5% positief voor SARS-CoV-2 in de uitgangssituatie.

De primaire analyses voor immuunoverbrugging vergeleken de geometrisch gemiddelde titers (met GMR) en de percentages serologische respons bij de deelnemers die twee doses van 10 mcg kregen met de deelnemers die drie doses van 3 mcg kregen. Aan de criteria voor immuunoverbrugging werd voldaan voor zowel de GMR als de percentages serologische respons (tabel 3).

Tabel 3. Geometrisch gemiddelde ratio en verschil in percentages van deelnemers met serologische respons – subonderzoek A van onderzoek 6, fase 2/3, deelnemers van groep 1 (1 maand na dosis 2) t.o.v. deelnemers van groep 3 (1 maand na dosis 3) – evalueerbare immunogeniciteitspopulatie

	Onderzoek 6 SSA groep 1 6 tot en met 23 maanden Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 10 mcg		**Onderzoek 6 SSA groep 3 6 tot en met 23 maanden Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 3 mcg**		**Onderzoek 6 SSA 6 tot en met 23 maanden Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 10 mcg / 3 mcg**	
Neutralisatietest voor SARS-CoV-2 Omicron XBB.1.5 - NT50 (titer)[a]	**n[b]**	**GMT[c] (95%-BI[c])**	**n[b]**	**GMT[c] (95%-BI[c])**	**GMR[d] (95%-BI[d])**	
Geometrisch gemiddelde 50% neutraliserende titer (GMT)	367	8.831,8 (7.785,3; 10.018,9)	234	6.026,8 (5.192,4; 6.995,2)	1,51 (1,25; 1,82)[e]	
Percentage serologische respons (%) voor 50% neutraliserende titer	**N[f]**	**n[g] (%) (95%-BI[h])**	**N[f]**	**n[g] (%) (95%-BI[h])**	**Verschil %[i]**	**(95%-BI[j])**
	352	335 (95,2) (92,4; 97,2)	224	211 (94,2) (90,3; 96,9)	1,28	(-2,69; 5,26)[k]

Afkortingen: 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.

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 meting van ≥ 4 × LLOQ na vaccinatie beschouwd als een serologische respons.

a. NT50 voor SARS-CoV-2 zijn bepaald met gebruikmaking van een gevalideerd testplatform met 384 wells (Omicron subvariant XBB.1.5).
b. n = aantal deelnemers met geldige en vastgestelde testresultaten voor de gespecificeerde test op 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 kleinste kwadraten-gemiddelden voor de test (groep 1 – groep 3) en de overeenkomstige BI's op basis van een model van lineaire regressie met logaritmisch getransformeerde neutraliserende titers bij de uitgangssituatie, infectiestatus na de uitgangssituatie en vaccingroep als covariabelen.
e. Niet-inferioriteit op basis van GMR wordt verklaard als de onderste grens van het 2-zijdige 95%-BI groter is dan 0,67 en de puntschatting van de GMR ≥ 0,8 is.
f. 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 waarden zijn de noemers voor de procentuele berekeningen.
g. n = aantal deelnemers met serologische respons voor de vermelde test op het vermelde tijdpunt voor bloedafname.
h. Exact 2-zijdig 95%-BI, gebaseerd op de Clopper-Pearson-methode.
i. Aangepast verschil in aantallen, gebaseerd op de Miettinen-Nurminen-methode, gestratificeerd volgens categorie van neutraliserende titer bij de uitgangssituatie (< mediaan, ≥ mediaan), uitgedrukt als een percentage (groep 1 – groep 3). De mediaan van neutraliserende titers bij de uitgangssituatie werd berekend op basis van de gebundelde gegevens in 2 vergelijkende groepen van alle deelnemers.
j. 2-zijdig 95%-BI, gebaseerd op de Miettinen-Nurminen-methode voor het verschil in aantallen, gestratificeerd volgens categorie van neutraliserende titer bij de uitgangssituatie (< mediaan, ≥ mediaan), uitgedrukt als een percentage.
k. Niet-inferioriteit gebaseerd op het verschil in percentage serologische respons wordt verklaard als de onderste grens van het 2-zijdige 95%-BI voor het verschil in percentages van deelnemers met serologische respons > -10% is.

Immunogeniciteit bij deelnemers van 6 tot en met 23 maanden – na 3 doses van Comirnaty en Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 bij personen die niet eerder een vaccin hadden gekregen
In een analyse van onderzoek 6 (fase 1) kregen 57 deelnemers van 6 tot en met 23 maanden in de evalueerbare immunogeniciteitspopulatie een reeks van 3 doses van Comirnaty Original/Omicron BA.4/BA.5 van 3 mcg (n=20), 6 mcg (n=19) of 10 mcg (n=18) toegediend in week 0, 3 en 11. Immunogeniciteitsgegevens na de initiële reeks van 3 doses van deze groepen werden op beschrijvende wijze vergeleken voor de referentiestam en Omicron BA.4/BA.5 met een historische vergelijkende groep waarbij deelnemers van 6 maanden tot en met 4 jaar 3 doses van Comirnaty Original, monovalent 3 mcg kregen met een vergelijkbaar schema.

Bij de deelnemers in de evalueerbare immunogeniciteitspopulatie waren de waargenomen GMT's tegen Omicron BA.4/BA.5 en de referentiestam doorgaans vergelijkbaar voor de 3 mcg, 6 mcg en 10 mcg 1 maand na dosis 2 en 1 maand na dosis 3. De deelnemers vertoonden hoge percentages serologische respons (≥ 92,9% tegen respectievelijk Omicron BA.4/BA.5 en de referentiestammen) voor de groepen van 3 mcg, 6 mcg of 10 mcg. Percentages serologische respons stegen met het dosisniveau, waarbij de hoogste percentages werden waargenomen in de groepen van 6 mcg en 10 mcg.

Immunogeniciteit bij deelnemers van 2 tot en met 4 jaar – na een enkele dosis van Comirnaty Omicron XBB.1.5 bij personen die niet eerder een vaccin hadden gekregen
In een analyse van een subgroep van onderzoek 6 werden 470 deelnemers van 2 tot en met 4 jaar die een enkele dosis van Comirnaty Omicron XBB.1.5 kregen, vergeleken met 234 deelnemers van 6 tot en met 23 maanden, zonder bewijs van SARS-CoV-2-infectie, die drie dosis van 3 mcg van Comirnaty Omicron XBB.1.5 kregen. Bij deelnemers van 2 tot en met 4 jaar die een enkele dosis van 10 mcg van Comirnaty kregen en deelnemers van 6 tot en met 23 maanden die drie doses van 3 mcg van Comirnaty kregen, waren respectievelijk 93,4% en 64,5% positief voor SARS-CoV-2 in de uitgangssituatie.

De primaire analyses voor immuunoverbrugging vergeleken de geometrisch gemiddelde titers (met GMR) en de percentages serologische respons bij de deelnemers van 2 tot en met 4 jaar die een enkele dosis van 10 mcg kregen met de deelnemers van 6 tot en met 23 maanden, zonder bewijs van SARS-CoV-2-infectie, die drie doses van 3 mcg kregen. Aan het criterium voor immuunoverbrugging werd voldaan voor de GMR, hoewel aan het statistische criterium voor percentage serologische respons (SRR) op marginale wijze niet werd voldaan. De onderste grens van het 2-zijdige 95%-BI voor het verschil in de percentages van deelnemers met serologische respons is < -10% (-11,92) (tabel 4.)

Tabel 4. Geometrisch gemiddelde ratio en verschil in percentages van deelnemers met serologische respons – subonderzoek A van onderzoek 6, fase 2/3, deelnemers van groep 4 (1 maand na dosis 1) t.o.v. deelnemers van groep 3 (1 maand na dosis 3) – evalueerbare immunogeniciteitspopulatie

	Onderzoek 6 SSA groep 4 2 tot en met 4 jaar Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 10 mcg		**Onderzoek 6 SSA groep 3 6 tot en met 23 maanden Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 3 mcg**		**Onderzoek 6 SSA 2 tot en met 4 jaar Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 10 mcg / 6 maanden tot en met 2 jaar Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 3 mcg**	
Neutralisatietest voor SARS-CoV-2 Omicron XBB.1.5 - NT50 (titer)[a]	**n[b]**	**GMT[c] (95%-BI[c])**	**n[b]**	**GMT[c] (95%-BI[c])**	**GMR[d] (95%-BI[d])**	
Geometrisch gemiddelde 50% neutraliserende titer (GMT)	470	6.620,0 (5.802,8; 7.552,3)	53	5.895,4 (4.671,2; 7.440,5)	1,12 (0,86; 1,47)[e]	
Percentage serologische respons (%) voor 50% neutraliserende titer	**N[f]**	**n[g] (%) (95%-BI[h])**	**N[f]**	**n[g] (%) (95%-BI[h])**	**Verschil %[i]**	**(95%-BI[j])**
	458	417 (91,0) (88,1; 93,5)	53	53 (100,0) (93,3; 100,0)	-8,95	(-11,92; -2,12)[k]

Afkortingen: 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.

Opmerking: Deelnemers van groep 3 die geen bewijs van eerdere SARS-CoV-2-infectie hadden tot 1 maand na dosis 3, werden gedefinieerd negatief te zijn voor N-bindende antistof [serum] bij het bezoek van dosis 1 en het bezoek 1 maand na dosis 3; een negatief resultaat te hebben voor NAAT [neusswab] bij de bezoeken van dosis 1, dosis 2 en dosis 3, en bij ieder ongepland bezoek tot 1 maand na de bloedafname na dosis 3; en hadden geen medische voorgeschiedenis van COVID-19.

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 meting van ≥ 4 × LLOQ na vaccinatie beschouwd als een serologische respons.

a. NT50 voor SARS-CoV-2 zijn bepaald met gebruikmaking van een gevalideerd testplatform met 384 wells (Omicron subvariant XBB.1.5).
b. n = aantal deelnemers met geldige en vastgestelde testresultaten voor de gespecificeerde test op 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 gemiddelde verschil van de logaritmen van de titers (groep 4: 2 tot en met 4 jaar – groep 3: 6 tot en met 23 maanden) en de overeenkomstige BI's (gebaseerd op de t-distributie van Student).
e. Niet-inferioriteit op basis van GMR wordt verklaard als de onderste grens van het 2-zijdige 95%-BI groter is dan 0,67 en de puntschatting van de GMR ≥ 0,8 is.
f. 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 waarden zijn de noemers voor de procentuele berekeningen.
g. n = aantal deelnemers met serologische respons voor de vermelde test op het vermelde tijdpunt voor bloedafname.
h. Exact 2-zijdig BI, gebaseerd op de Clopper-Pearson-methode.
i. Verschil in aantallen, uitgedrukt als een percentage (groep 4; 2 tot en met 4 jaar – groep 3: 6 tot en met 23 maanden).
j. 2-zijdig 95%-BI, gebaseerd op de Miettinen-Nurminen-methode voor het verschil in aantallen, uitgedrukt als een percentage.

k. Niet-inferioriteit gebaseerd op het verschil in percentage serologische respons wordt verklaard als de onderste grens van het 2-zijdige 95%-BI voor het verschil in percentages van deelnemers met serologische respons > -10% is.

Immunogeniciteit bij deelnemers van 5 tot en met 11 jaar – na een enkele dosis van Comirnaty Omicron XBB.1.5
In een analyse van een subgroep van onderzoek 6 werden 302 deelnemers die een enkele dosis van 10 mcg van Comirnaty XBB.1.5 kregen bij deelnemers van 5 tot en met 11 jaar die niet eerder een COVID-19-vaccin hadden gekregen, vergeleken met deelnemers van 12 tot en met 82 jaar die wel eerder een COVID-19-vaccin hadden gekregen en die een enkele dosis van 30 mcg van Comirnaty XBB.1.5 in een subgroep van onderzoek 13 (subonderzoek A) kregen. Bij deelnemers van 5 tot en met 11 jaar die niet eerder een COVID-19-vaccin hadden gekregen en die een enkele dosis van Comirnaty 10 mcg kregen en deelnemers van 12 tot en met 82 jaar die wel eerder een COVID-19-vaccin hadden gekregen en die een enkele dosis van 30 mcg van Comirnaty kregen, waren respectievelijk 98,9% en 99,3% positief voor SARS-CoV-2 bij de uitgangssituatie.

De primaire analyses voor immuunoverbrugging vergeleken de geometrisch gemiddelde titers (met een GMR) en de percentages serologische respons (gedefinieerd als het bereiken van ten minste een 4-voudige stijging ten opzichte van de uitgangssituatie) bij de deelnemers van 5 tot en met 11 jaar die niet eerder een vaccin hadden gekregen met de deelnemers van 12 jaar en ouder die wel eerder een COVID-19-vaccin hadden gekregen. Aan de criteria voor immuunoverbrugging werd voldaan voor zowel de GMR als de percentages serologische respons (tabel 5).

Tabel 5. Geometrisch gemiddelde ratio en verschil in percentages van deelnemers met serologische respons – deelnemers van subonderzoek E van onderzoek 6 t.o.v. deelnemers van subonderzoek A van onderzoek 13, 1 maand na toediening van het onderzoeksvaccin – evalueerbare immunogeniciteitspopulatie

	Onderzoek 6 SSE 5 tot en met 11 jaar Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 10 mcg		**Onderzoek 13 SSA ≥ 12 jaar Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 30 mcg**		**Onderzoek 6 SSE 5 tot en met 11 jaar Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 10 mcg / onderzoek 13 SSA ≥ 12 jaar Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 30 mcg**	
Neutralisatietest voor SARS-CoV-2 Omicron XBB.1.5 - NT50 (titer)[a]	**n[b]**	**GMT[c] (95%-BI[c])**	**n[b]**	**GMT[c] (95%-BI[c])**	**GMR[d] (95%-BI[d])**	
Geometrisch gemiddelde 50% neutraliserende titer (GMT)	285	5.930,5 (5.283,8; 6.656,4)	302	4.006,4 (3.438,3; 4.668,4)	1,81 (1,51; 2,16)[e]	
Percentage serologische respons (%) voor 50% neutraliserende titer	**N[f]**	**n[g] (%) (95%-BI[h])**	**N[f]**	**n[g] (%) (95%-BI[h])**	**Verschil %[i]**	**(95%-BI[j])**
	285	253 (88,8) (84,5; 92,2)	300	231 (77,0) (71,8; 81,6)	8,97	(3,91; 14,02)[k]

Afkortingen: 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.
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 meting van ≥ 4 × LLOQ na vaccinatie beschouwd als een serologische respons.

a. NT50 voor SARS-CoV-2 zijn bepaald met gebruikmaking van een gevalideerd testplatform met 384 wells (Omicron subvariant XBB.1.5).
b. n = aantal deelnemers met geldige en vastgestelde testresultaten voor de gespecificeerde test op 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 kleinste kwadraten-gemiddelden voor de test (onderzoek 6: 5 tot en met 11 jaar – onderzoek 13: 12 jaar en ouder) en de overeenkomstige BI's op basis van een model van lineaire regressie met logaritmisch getransformeerde neutraliserende titers bij de uitgangssituatie, infectiestatus na de uitgangssituatie en vaccingroep als covariabelen.
e. Immuunoverbrugging 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.
f. 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 waarden zijn de noemers voor de procentuele berekeningen.
g. n = aantal deelnemers met serologische respons voor de vermelde test op het vermelde tijdpunt voor bloedafname.
h. Exact 2-zijdig 95%-BI, gebaseerd op de Clopper-Pearson-methode.
i. Aangepast verschil in aantallen, gebaseerd op de Miettinen-Nurminen-methode, gestratificeerd volgens categorie van neutraliserende titer bij de uitgangssituatie (< mediaan, ≥ mediaan), uitgedrukt als een percentage (onderzoek 6: 5 tot en met 11 jaar – onderzoek 13: 12 jaar en ouder). De mediaan van neutraliserende titers bij de uitgangssituatie werd berekend op basis van de gebundelde gegevens in 2 vergelijkende groepen.
j. 2-zijdig 95%-BI gebaseerd op de Miettinen-Nurminen-methode voor het verschil in aantallen, gestratificeerd volgens categorie van neutraliserende titer bij de uitgangssituatie (< mediaan, ≥ mediaan), uitgedrukt als een percentage.
k. Immuunoverbrugging wordt verklaard als de onderste grens van het 2-zijdige 95%-BI voor het aangepaste verschil in percentage van deelnemers met 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 de boosterdosis (vierde dosis) met Comirnaty en Comirnaty Original/Omicron BA.4-5
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 6 gegeven.

Tabel 6. 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 die niet eerder een vaccin hadden gekregen – na een enkele dosis van Comirnaty Omicron XBB.1.5

In een analyse van een subgroep van onderzoek 13 werden 302 deelnemers van 12 jaar en ouder die nog geen vaccin hadden gekregen, die bij de uitgangssituatie beschouwd werden positief te zijn voor SARS-CoV-2 en die 1 dosis van Comirnaty Omicron XBB.1.5 kregen, vergeleken met deelnemers die Comirnaty Omicron XBB.1.5 kregen na ten minste 3 doses van een mRNA-COVID-19-vaccin. De evalueerbare immunogeniciteitspopulatie die niet eerder een vaccin had gekregen, had een mediane leeftijd van 36,0 jaar en bestond voor 62,6% uit witte en 50,7% hispanic/latino deelnemers. De evalueerbare immunogeniciteitspopulatie die eerder een vaccin had gekregen (n=296), had een mediane leeftijd van 55 jaar en bestond voor 79,4% uit witte en 18,6% hispanic/latino deelnemers.

Neutraliserende titers tegen Omicron XBB.1.5 stegen vanaf de uitgangssituatie tot 1 maand na onderzoeksvaccinatie en waren groter bij deelnemers die Comirnaty Omicron XBB.1.5 als een enkele dosis kregen in vergelijking met deelnemers die Comirnaty Omicron XBB.1.5 kregen na ten minste 3 doses van een mRNA-COVID-19-vaccin. Aan niet-inferioriteit werd voldaan met betrekking tot de geometrisch gemiddelde ratio (GMR) van neutraliserende titers voor Omicron XBB.1.5 en het verschil in serologische respons tegen de XBB.1.5-stam bij deelnemers die niet eerder een vaccin hadden gekregen in vergelijking met deelnemers die Comirnaty Omicron XBB.1.5 kregen na ten minste 3 doses van een mRNA-COVID-19-vaccin (tabel 7).

Tabel 7. Geometrisch gemiddelde ratio en verschil in percentages van deelnemers met serologische respons – die niet eerder een vaccin hebben gekregen en subgroep die een vaccin had gekregen van onderzoek 13 – evalueerbare immunogeniciteitspopulatie

		Vaccingroep (zoals toegewezen)				Vergelijkende groep	
		Niet eerder gevaccineerd met Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 mcg		Eerder gevaccineerd met Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 mcg		Niet eerder gevaccineerd met Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 mcg/ eerder gevaccineerd met Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 mcg	
Neutralisatietest voor SARS-CoV-2 Omicron XBB.1.5 - NT50 (titer)[e]	**Tijdpunt voor bloedafname[a]**	**n[b]**	**GMT[c] (95%-BI[c])**	**n[b]**	**GMT[c] (95%-BI[c])**	**GMR[d] (95%-BI[d])**	
Geometrisch gemiddelde 50% neutraliserende titer (GMT)	1 maand	299	4.373,4 (3.757,1; 5.090,9)	296	2.915,7 (2.462,4; 3.452,5)	1,93 (1,52; 2,44)[f]	
	Tijdpunt voor bloedafname[a]	**N[g]**	**n[h] (%) (95%-BI[i])**	**N[g]**	**n[h] (%) (95%-BI[i])**	**Verschil %[j]**	**(95%-BI[k])**
Percentage serologische respons (%) voor 50% neutraliserende titer	1 maand	298	253 (84,9) (80,3; 88,8)	295	218 (73,9) (68,5; 78,8)	7,31	(1,34; 13,28)[l]

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 op zowel het tijdpunt vóór vaccinatie als 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 de overeenkomstige 2-zijdige 95%-BI's zijn berekend door middel van machtsverheffing van het verschil van kleinste kwadraten-gemiddelden en de overeenkomstige BI's op basis van een model van lineaire regressie met testresultaten in de uitgangssituatie (logschaal), leeftijd en vaccingroep als covariabelen.
e. NT50 voor SARS-CoV-2 zijn bepaald met gebruikmaking van een gevalideerd testplatform met 384 wells (Omicron subvariant XBB.1.5).
f. Niet-inferioriteit wordt verklaard als de onderste grens van het 2-zijdig 95%-BI voor de GMR groter is dan 0,67.
g. 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 waarden zijn de noemers voor de procentuele berekeningen.
h. n = aantal deelnemers met serologische respons voor de vermelde test op het vermelde tijdpunt voor bloedafname.
i. Exact 2-zijdig BI, gebaseerd op de Clopper-Pearson-methode.
j. Verschil in aantallen, uitgedrukt in procenten.
k. 2-zijdig BI gebaseerd op de Miettinen-Nurminen-methode, gestratificeerd volgens categorie van neutraliserende titer bij de uitgangssituatie (< mediaan, ≥ mediaan) en leeftijdsgroep (< mediaan, ≥ mediaan). De mediaan van neutraliserende titers bij de uitgangssituatie en de mediane leeftijd werden berekend op basis van de gebundelde gegevens in 2 vergelijkende groepen.
l. 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.

Immunogeniciteit bij deelnemers van 12 jaar en ouder– na een enkele dosis van Comirnaty Omicron JN.1

In een analyse van een subgroep van onderzoek 13 werden 212 deelnemers van 12 jaar en ouder die 1 dosis van Comirnaty Omicron JN.1 kregen, vergeleken met 200 deelnemers die Comirnaty Omicron XBB.1.5 kregen na ten minste 3 doses van een mRNA-COVID-19-vaccin. De evalueerbare immunogeniciteitspopulatie die Comirnaty Omicron JN.1 kreeg, had een mediane leeftijd van 54,5 jaar en bestond voor 69,3% uit witte en 23,1% hispanic/latino deelnemers, 87,3% was bij de uitgangssituatie positief voor SARS-CoV-2 en 89,2% had eerder een COVID-19-vaccin gekregen.

Neutraliserende titers en serologische respons tegen Omicron JN.1 of Omicron XBB.1.5 bij deelnemers die Comirnaty Omicron JN.1 of Comirnaty Omicron XBB.1.5 kregen, worden gegeven in tabel 8.

Tabel 8. Geometrisch gemiddelde titers en percentage deelnemers die serologische respons bereiken – Comirnaty JN.1 of Comirnaty XBB.1.5 – deelnemers van 12 jaar en ouder – evalueerbare immunogeniciteitspopulatie

		Comirnaty Omicron JN.1 30 mcg		Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 mcg	
Geometrisch gemiddelde voor 50% neutraliserende titer (GMT)	**Tijdpunt voor bloedafname[a]**	**n[b]**	**GMT[c] (95%-BI[c])**	**n[b]**	**GMT[c] (95%-BI[c])**
Neutralisatietest voor SARS-CoV-2 – Omicron JN.1 - NT50 (titer)[d]	Vóór vaccinatie	211	190,4 (153,6; 235,9)	198	155,5 (126,6; 190,8)
	1 maand	212	2.203,3 (1.855,7; 2.616,0)	199	1.133,8 (950,7; 1.352,2)
Neutralisatietest voor SARS-CoV-2 – Omicron XBB.1.5 – NT50 (titer)[e]	Vóór vaccinatie	212	290,3 (233,0; 361,6)	200	219,2 (177,5; 270,7)
	1 maand	212	2.364,4 (1.917,4; 2.915,6)	200	2.848,1 (2.341,9; 3.463,8)
Percentage serologische respons voor 50% neutraliserende titer	**Tijdpunt voor bloedafname[a]**	**N[f]**	**n[g] (%) (95%-BI[h])**	**N[b]**	**n[g] (%) (95%-BI[h])**
Neutralisatietest voor SARS-CoV-2 – Omicron JN.1 - NT50 (titer)[d]	1 maand	211	149 (70,6) (64,0; 76,7)	197	129 (65,5) (58,4; 72,1)
Neutralisatietest voor SARS-CoV-2 – Omicron XBB.1.5 – NT50 (titer)[e]	1 maand	212	128 (60,4) (53,5; 67,0)	200	164 (82,0) (76,0; 87,1)

Afkortingen: 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 op 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 (Omicron subvariant JN.1).
e. NT50 voor SARS-CoV-2 zijn bepaald met gebruikmaking van een gevalideerd testplatform met 384 wells (Omicron subvariant XBB.1.5).
f. 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 waarden zijn de noemers voor de procentuele berekeningen.
g. n = aantal deelnemers met serologische respons voor de vermelde test op het vermelde tijdpunt voor bloedafname.
h. Exact 2-zijdig BI, gebaseerd op de Clopper-Pearson-methode.

Immunogeniciteit bij deelnemers van 12 jaar en ouder – na een enkele dosis van Comirnaty Omicron KP.2

In een analyse van een subgroep van onderzoek 13 werden 100 deelnemers van 18 jaar en ouder die 1 dosis van Comirnaty Omicron KP.2 kregen, vergeleken met 194 deelnemers die 1 dosis van Comirnaty Omicron JN.1 kregen. De evalueerbare immunogeniciteitspopulatie die Comirnaty Omicron KP.2 kreeg, had een mediane leeftijd van 55,0 jaar en bestond voor 75,0% uit witte en 15,0% hispanic/latino deelnemers, 91,0% was bij de uitgangssituatie positief voor SARS-CoV-2 en 90,0% had eerder een COVID-19-vaccin gekregen.

Neutraliserende titers en serologische respons tegen Omicron KP.2 en Omicron JN.1 bij deelnemers die Comirnaty Omicron KP.2 of Comirnaty Omicron JN.1 kregen, worden gegeven in tabel 9.

Tabel 9. Geometrisch gemiddelde titers en percentage deelnemers die serologische respons bereiken – Comirnaty KP.2 of Comirnaty JN.1 – deelnemers van 18 jaar en ouder – evalueerbare immunogeniciteitspopulatie

		Comirnaty Omicron KP.2 30 mcg		Comirnaty Omicron JN.1 30 mcg	
Geometrisch gemiddelde voor 50% neutraliserende titer (GMT)	**Tijdpunt voor bloedafname[a]**	**n[b]**	**GMT[c] (95%-BI[c])**	**n[b]**	**GMT[c] (95%-BI[c])**
Neutralisatietest voor SARS-CoV-2 – Omicron KP.2 – NT50 (titer)[d]	Vóór vaccinatie	99	207,6 (150,0; 287,4)	194	78,3 (64,2; 95,6)
	1 maand	100	2.256,5 (1.660,2; 3.067,0)	194	873,3 (706,1; 1.080,2)
Neutralisatietest voor SARS-CoV-2 – Omicron JN.1 – NT50 (titer)[e]	Vóór vaccinatie	100	492,5 (359,8; 674,0)	194	185,1 (148,1; 231,4)
	1 maand	100	4.319,5 (3.280,7; 5.687,2)	194	2.088,6 (1.743,9; 2.501,5)
Percentage serologische respons voor 50% neutraliserende titer	**Tijdpunt voor bloedafname[a]**	**N[f]**	**n[g] (%) (95%-BI[h])**	**N[b]**	**n[g] (%) (95%-BI[h])**
Neutralisatietest voor SARS-CoV-2 – Omicron KP.2 – NT50 (titer)[d]	1 maand	99	76 (76,8) (67,2; 84,7)	194	130 (67,0) (59,9; 73,6)
Neutralisatietest voor SARS-CoV-2 – Omicron JN.1 – NT50 (titer)[e]	1 maand	100	64 (64,0) (53,8; 73,4)	194	137 (70,6) (63,7; 76,9)

Afkortingen: 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 op 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 (Omicron subvariant KP.2).
e. NT50 voor SARS-CoV-2 zijn bepaald met gebruikmaking van een gevalideerd testplatform met 384 wells (Omicron subvariant JN.1).
f. 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 waarden zijn de noemers voor de procentuele berekeningen.
g. n = aantal deelnemers met serologische respons voor de vermelde test op het vermelde tijdpunt voor bloedafname.
h. Exact 2-zijdig BI, gebaseerd op de Clopper-Pearson-methode.

Aanvankelijk goedgekeurd vaccin van 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 10.

Tabel 10. 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 11.

Tabel 11. 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 12), 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 12. 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 13. 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 13. 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 14.

Tabel 14. 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%.

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 15. 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 15. 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	6 0,823 (4.659)	123 0,792 (4.614)	95,3 (89,5; 98,3)

7 dagen na vaccinatie met een booster			

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 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 16.

Tabel 16. 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 van 3 mcg 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 17.

Tabel 17. 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 N[a] = 873 Gevallen n1[b] Bewakingsperiode[c] (n2[d])**	**Placebo N[a] = 381 Gevallen n1[b] Bewakingsperiode[c] (n2[d])**	**Werkzaamheid van vaccin % (95%-BI[e])**
6 maanden tot en met 4 jaar[e]	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 18).

Tabel 18. 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.

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 zwangere deelnemers en zuigelingen geboren bij zwangere deelnemers – na 2 doses met Comirnaty

Onderzoek 9 is een multinationaal, placebogecontroleerd, waarnemergeblindeerd fase 2/3-onderzoek waarin zwangere deelnemers van 18 jaar en ouder werden opgenomen voor toediening van 2 doses Comirnaty (n = 173) of placebo (n = 173). Zwangere deelnemers kregen dosis 1 van Comirnaty na een zwangerschapsduur van 24 tot 34 weken en de meerderheid (90,2%) kreeg de tweede dosis 19 tot 23 dagen na dosis 1.

Een beschrijvende immunogeniciteitsanalyse werd uitgevoerd bij zwangere deelnemers die Comirnaty kregen in onderzoek 9, die vergeleken werden met een vergelijkende subgroep van vrouwelijke deelnemers van onderzoek 2 die niet zwanger waren. Bij de analyse werd de ratio van neutraliserende GMT (GMR) 1 maand na dosis 2 geëvalueerd. De evalueerbare immunogeniciteitspopulatie die

Comirnaty kreeg in de groep met zwangere deelnemers in onderzoek 9 (n = 111) en bij deelnemers in onderzoek 2 die niet zwanger waren (n = 114) had een mediane leeftijd van 30 jaar (bereik: 18 tot 44 jaar) en bestond uit respectievelijk 37,8% en 3,5% met een positieve SARS-CoV-2-status bij de uitgangssituatie.

Bij de deelnemers zonder bewijs van eerdere infectie met SARS-CoV-2 tot 1 maand na dosis 2 was de waargenomen 50% neutraliserende GMT voor SARS-CoV-2 1 maand na dosis 2 lager bij de zwangere deelnemers (onderzoek 9) in vergelijking met de vrouwelijke deelnemers die niet zwanger waren (onderzoek 2) (de ratio van de GMT [GMR] was 0,67 [95%-BI: 0,50; 0,90]).

Bij de deelnemers met of zonder bewijs van eerder infectie met SARS-CoV-2 tot 1 maand na dosis 2 was de voor model aangepaste GMT 1 maand na dosis 2 vergelijkbaar bij de zwangere deelnemers bij vergelijking met vrouwelijke deelnemers die niet zwanger waren (de voor model aangepaste ratio van de GMT [GMR] was 0,95) [95%-BI: 0,69; 1,30]). De voor model aangepaste GMT en GMR werden berekend op basis van een regressiemodel met aanpassing voor de leeftijd en neutraliserende titers bij de uitgangssituatie.

Immunogeniciteit bij immuungecompromitteerde deelnemers (volwassenen en kinderen)
Onderzoek 10 is een open-label fase 2b-onderzoek (n = 124) waarin immuungecompromitteerde deelnemers van 2 tot < 18 jaar werden opgenomen, die een behandeling met een immunomodulator kregen, of die een transplantatie van een solide orgaan ondergingen (binnen de voorafgaande 3 maanden) en immunosuppressie krijgen, of die ten minste 6 maanden vóór de inschrijving een beenmerg- of stamceltransplantatie hebben ondergaan, en bij immuungecompromitteerde deelnemers van 18 jaar en ouder die worden behandeld voor niet-kleincellige longkanker (NSCLC) of chronische lymfatische leukemie (CLL), die hemodialyse krijgen voor een secundaire tot terminale nieraandoening, of die behandeling met een immunomodulator krijgen voor een auto-immune inflammatoire aandoening. Deelnemers kregen 4 voor de leeftijd aangepaste doses van Comirnaty (3 mcg, 10 mcg of 30 mcg); de eerste 2 doses met een tussenperiode van 21 dagen, waarbij de derde dosis 28 dagen na de tweede dosis werd gegeven, gevolgd door een vierde dosis 3 tot 6 maanden na dosis 3.

De analyse van de immunogeniciteitsgegevens 1 maand na dosis 3 (26 deelnemers van 2 tot < 5 jaar, 56 deelnemers van 5 tot < 12 jaar, 11 deelnemers van 12 tot < 18 jaar en 4 deelnemers van ≥ 18 jaar) en 1 maand na dosis 4 (16 deelnemers van 2 tot < 5 jaar, 31 deelnemers van 5 tot < 12 jaar, 6 deelnemers van 12 tot < 18 jaar en 4 deelnemers van ≥ 18 jaar) bij de evalueerbare immunogeniciteitspopulatie zonder bewijs van eerdere infectie toonde aan dat het vaccin leidde tot een immuunrespons. Er werd waargenomen dat de GMT's 1 maand na dosis 3 aanzienlijk hoger waren, dat ze 1 maand na dosis 4 verder stegen en 6 maanden na dosis 4 hoog bleven in vergelijking met de waarden die voorafgaand aan de onderzoeksvaccinatie werden waargenomen voor alle leeftijdsgroepen en ziektegerelateerde subgroepen.

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 in een of meerdere subgroepen van 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

De houdbaarheid en bewaarcondities zijn verschillend voor ongeopende bevroren injectieflacons en injectieflacons van alleen gekoelde bewaring:

- Voor bevroren injectieflacons wordt ‘EXP bij -90 °C tot -60 °C’ erop gedrukt.
- Voor injectieflacons van alleen gekoelde bewaring wordt ‘EXP bij 2 °C tot 8 °C’ erop gedrukt.

De van toepassing zijnde houdbaarheid en bewaarcondities moeten worden bevestigd.

Bevroren injectieflacons
Injectieflacons voor eenmalige en meervoudige dosering
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 voor eerder bevroren injectieflacons 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.

Injectieflacons van alleen gekoelde bewaring
Injectieflacons voor meervoudige dosering
Het vaccin wordt bij 2 °C tot 8 °C (alleen gekoeld) ontvangen en bewaard.
12 maanden indien bewaard bij 2 °C tot 8 °C.

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.

Glazen voorgevulde spuiten

Het vaccin wordt bij 2 °C tot 8 °C (alleen gekoeld) ontvangen en bewaard.
12 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

Bevroren injectieflacons

Bevroren injectieflacons voor eenmalige dosering en bevroren injectieflacons voor meervoudige dosering in de vriezer bewaren bij -90 °C tot -60 °C.

Injectieflacons en glazen voorgevulde spuiten van alleen gekoelde bewaring

Injectieflacons en glazen voorgevulde spuiten van alleen gekoelde bewaring 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

Tabel 19. Aard en inhoud van de verpakking van Comirnaty JN.1

Productpresentatie	**Inhoud**	**Verpakking**	**Dosis (doses) per container (zie rubriek 4.2 en 6.6)**	**Verpakkings-grootten**
Comirnaty JN.1 30 microgram/dosis dispersie voor injectie	Geleverd in een heldere injectieflacon van 2 ml (type I-glas) met een stop (synthetisch broombutylrubber) en een grijze plastic flip-offdop met aluminium verzegeling.	Injectieflacon voor eenmalige dosering (grijze dop)	1 dosis van 0,3 ml	10 injectieflacons
		Injectieflacon voor meervoudige dosering (2,25 ml) (grijze dop)	6 doses van 0,3 ml	10 injectieflacons of 195 injectieflacons

Comirnaty JN.1 30 microgram/dosis dispersie voor injectie in een voorgevulde spuit	Geleverd in een voorgevulde spuit voor eenmalig gebruik met een zuigerstop (synthetisch broombutylrubber) en een tipdop (synthetisch broombutylrubber) zonder naald.	Spuit van type I-glas	1 dosis van 0,3 ml	10 voorgevulde spuiten
Comirnaty JN.1 10 microgram/dosis dispersie voor injectie	Geleverd in een heldere injectieflacon van 2 ml (type I-glas) met een stop (synthetisch broombutylrubber) en een blauwe plastic flip-offdop met aluminium verzegeling.	Injectieflacon voor eenmalige dosering (blauwe dop)	1 dosis van 0,3 ml	10 injectieflacons
		Injectieflacon voor meervoudige dosering (2,25 ml) (blauwe dop)	6 doses van 0,3 ml	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.

Instructies die van toepassing zijn op injectieflacons voor eenmalige en meervoudige dosering

- **Controleer** of de injectieflacon ofwel:
  - een **grijze plastic dop** heeft en of de **productnaam Comirnaty JN.1 30 microgram/dosis dispersie voor injectie** is (volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder), of
  - een **blauwe plastic dop** heeft en of de **productnaam Comirnaty JN.1 10 microgram/dosis dispersie voor injectie** is (kinderen van 6 maanden 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.

Bevroren injectieflacons

- 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.

Injectieflacons van alleen gekoelde bewaring
- Ongeopende injectieflacons worden bewaard bij 2 °C tot 8 °C; de gedrukte uiterste houdbaarheidsdatum (EXP) mag niet worden overschreden.
- Vóór gebruik kan de ongeopende injectieflacon maximaal 12 uur bij een temperatuur tot 30 °C worden bewaard en 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 dispersie witte of gebroken witte, ondoorzichtige, amorfe deeltjes bevatten.
- Na het mengen moet het vaccin als volgt zijn:
  - **Grijze dop:** een witte tot gebroken witte dispersie waarin geen deeltjes zichtbaar zijn.
  - **Blauwe dop:** een heldere tot enigszins melkachtige dispersie 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.

Instructies die van toepassing zijn op 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

Tabel 20. Nummers van de vergunning voor het in de handel brengen van Comirnaty JN.1

Productpresentatie	**Verpakking**	**Nummer van de vergunning voor het in de handel brengen**
Comirnaty JN.1 30 microgram/dosis dispersie voor injectie	Injectieflacons voor eenmalige dosering (bevroren)	EU/1/20/1528/028
	Injectieflacons voor meervoudige dosering (bevroren)	EU/1/20/1528/029
	Injectieflacons voor meervoudige dosering (alleen gekoelde bewaring)	EU/1/20/1528/043
Comirnaty JN.1 30 microgram/dosis dispersie voor injectie in een voorgevulde spuit	Glazen voorgevulde spuiten	EU/1/20/1528/030
Comirnaty JN.1 10 microgram/dosis dispersie voor injectie	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 10 microgram/dosis concentraat voor dispersie voor injectie
COVID-19-mRNA-vaccin

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Tabel 1. Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling van Comirnaty JN.1

Productpresentatie	**Container**	**Doses per container (zie rubriek 4.2 en 6.6)**	**Inhoud per dosis**
Comirnaty JN.1 10 microgram/dosis concentraat voor dispersie voor injectie	Injectieflacon voor meervoudige dosering (1,3 ml) (oranje dop)	10 doses van 0,2 ml na verdunning	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).

Comirnaty JN.1 10 microgram/dosis concentraat voor dispersie voor injectie is een witte tot gebroken witte dispersie (pH: 6,9 - 7,9).

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Comirnaty JN.1 concentraat voor dispersie voor injectie is geïndiceerd voor actieve immunisatie bij zuigelingen en kinderen van 6 maanden 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 concentraat voor dispersie voor injectie 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.

Zuigelingen en kinderen van 6 maanden tot en met 4 jaar die geen COVID-19-vaccin hebben gekregen
Comirnaty JN.1 10 microgram/dosis dispersie voor injectie wordt intramusculair toegediend als een primaire kuur van 2 doses. Het wordt aanbevolen de tweede dosis 8 weken na de eerste dosis toe te dienen (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 10 microgram.

Zuigelingen en kinderen van 6 maanden tot en met 4 jaar met een voorgeschiedenis van voltooiing van een primaire kuur met een COVID-19-vaccin
Comirnaty JN.1 10 microgram/dosis dispersie voor injectie wordt intramusculair toegediend als een enkele dosis.

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.

Zuigelingen en kinderen van 6 maanden tot en met 4 jaar die eerder 1 dosis of 2 doses van de primaire kuur van 3 doses van 3 mcg hebben gekregen
Aanvullende doses van Comirnaty JN.1 10 microgram/dosis kunnen worden toegediend om de primaire kuur van 3 doses te voltooien. De tweede dosis kan 3 weken na de eerste dosis worden toegediend, gevolgd door een derde dosis die ten minste 8 weken na de tweede dosis moet worden toegediend (zie rubriek 4.8 en 5.1).

Ernstig immuungecompromitteerde personen
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 met Comirnaty JN.1 10 microgram/dosis bestaat uit een vorig of huidig vaccin van Comirnaty, 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
De veiligheid en werkzaamheid van het vaccin bij zuigelingen jonger dan 6 maanden zijn nog niet vastgesteld.

Wijze van toediening

Comirnaty JN.1 concentraat voor dispersie voor injectie moet na verdunning intramusculair worden toegediend (zie rubriek 6.6).

Oranje dop (injectieflacon met 10 doses)
Na verdunning bevatten de injectieflacons met een **oranje 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.

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 tot en met 4 jaar is de aanbevolen plaats van injectie het anterolaterale deel van het bovenbeen, of de deltaspier. Bij personen van 5 jaar en ouder is de plaats van injectie 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 veiligheid en immunogeniciteit zijn beoordeeld bij een beperkt aantal immuungecompromitteerde personen, waaronder personen die met immunosuppressiva werden behandeld (zie rubriek 4.8 en 5.1). 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.

Er zijn echter beperkte gegevens afkomstig van klinische onderzoeken (minder dan 300 zwangerschapsuitkomsten) over het gebruik van Comirnaty bij zwangere deelnemers. Uit een grote hoeveelheid observationele gegevens over zwangere vrouwen die tijdens het tweede en derde trimester gevaccineerd zijn met het aanvankelijk goedgekeurde vaccin van 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). 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 vaccin van Comirnaty 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, 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 vaccins van Comirnaty.

Aanvankelijk goedgekeurd vaccin van Comirnaty
Zuigelingen van 6 tot en met 23 maanden – na 3 doses van de primaire reeks van 3 mcg
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.

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 van de primaire reeks van 3 mcg
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.

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 van het aanvankelijk goedgekeurde vaccin van Comirnaty 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 2 doses
In 2 groepen van onderzoek 6 (fase 2/3, groep 1 en 2) kregen 604 deelnemers van 6 tot en met 23 maanden die niet eerder een COVID-19-vaccin hadden gekregen, 2 doses van Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mcg. Deelnemers werden gedurende een mediane periode van 8,5 maanden gevolgd.

De meest frequent voorkomende bijwerkingen bij deelnemers van 6 tot jonger dan 23 maanden waren verminderde eetlust, sufheid en prikkelbaarheid (> 20%), en injectieplaatsgevoeligheid (> 10%).

Zuigelingen van 6 tot en met 23 maanden – na ten minste 3 doses
In 3 groep van onderzoek 6 (fase 1) kregen 95 deelnemers van 6 tot en met 23 maanden ten minste 1 dosis van Comirnaty Original/Omicron BA.4/BA.5 bij 3 mcg (n=33), 6 mcg (n=29) of 10 mcg (n=33) toegediend in week 0, 3 en 11. Deelnemers werden na de derde dosis gedurende een mediane periode van 13 maanden gevolgd.

De meest frequent voorkomende bijwerkingen bij deelnemers die een reeks van 3 doses van 10 mcg kregen, waren prikkelbaarheid (> 60%), sufheid (> 50%), injectieplaatsgevoeligheid en verminderde eetlust (> 30%), roodheid (> 20%) en zwelling (> 10%).

Kinderen van 2 tot en met 4 jaar – na een enkele dosis
In 2 groepen van onderzoek 6 (fase 2/3, groep 4 en 5) kregen 688 deelnemers van 2 tot en met 4 jaar die niet eerder een COVID-19-vaccin hadden gekregen, een enkele dosis van Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mcg. Deelnemers werden gedurende een mediane periode van 6,3 maanden gevolgd.

De meest frequent voorkomende bijwerkingen bij deelnemers van 2 tot en met 4 jaar waren injectieplaatspijn en vermoeidheid (> 20%), en hoofdpijn (> 10%).

Kinderen van 5 tot en met 11 jaar – na een enkele dosis
In een subgroep van onderzoek 6 (subonderzoek E, fase 2/3) kregen 310 deelnemers van 5 tot en met 11 jaar die niet eerder een COVID-19-vaccin hadden gekregen, 1 dosis van Comirnaty Omicron XBB.1.5. Deelnemers werden gedurende een mediane periode van 6,4 maanden gevolgd.

De meest frequent voorkomende bijwerkingen bij deelnemers waren injectieplaatspijn (> 40%), vermoeidheid, hoofdpijn en spierpijn (> 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 6,3 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 myalgie (> 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%), myalgie (> 20%), koude rillingen (> 10%) en artralgie (> 10%).

Deelnemers van 12 jaar en ouder – na een boosterdosis van Comirnaty Omicron XBB.1.5 (vierde dosis of meer)
In een subgroep van onderzoek 13 (fase 2/3) kregen 412 deelnemers van 12 jaar en ouder die ten minste 3 doses van een goedgekeurd mRNA-COVID-19-vaccin hadden gekregen, een boosterdosis (vierde dosis of meer) van Comirnaty Omicron XBB.1.5 2,0 tot 24,1 maanden na toediening van dosis 3. Deelnemers die een boosterdosis (vierde dosis of meer) van Comirnaty XBB.1.5 kregen, werden gedurende een mediane periode van 6,3 maanden gevolgd.

Het veiligheidsprofiel van Comirnaty Omicron XBB.1.5 was vergelijkbaar met het algemene veiligheidsprofiel van Comirnaty.

Deelnemers van 12 jaar en ouder – na een enkele dosis van Comirnaty Omicron XBB.1.5
In een subgroep van onderzoek 13 (fase 2/3) kregen 311 deelnemers van 12 jaar en ouder die positief waren voor SARS-CoV-2 bij de uitgangssituatie en niet eerder een COVID-19-vaccin hadden gekregen, 1 dosis van Comirnaty Omicron XBB.1.5. Deelnemers werden gedurende een mediane periode van 6,4 maanden gevolgd.

Het veiligheidsprofiel van Comirnaty Omicron XBB.1.5 was vergelijkbaar met het algemene veiligheidsprofiel van Comirnaty. De meest frequent voorkomende bijwerkingen bij deelnemers waren injectieplaatspijn (> 50%), vermoeidheid (> 30%), hoofdpijn (> 20%), myalgie, diarree, artralgie, koude rillingen en zwelling van injectieplaats (> 10%).

Deelnemers van 12 jaar en ouder – na een enkele dosis van Comirnaty Omicron JN.1
In een subgroep van onderzoek 13 (fase 2/3) kregen 216 deelnemers van 12 jaar en ouder 1 dosis van Comirnaty Omicron JN.1 en werden gedurende een mediane periode van 6,3 maanden gevolgd.

Het veiligheidsprofiel van Comirnaty Omicron JN.1 was vergelijkbaar met het algemene veiligheidsprofiel van Comirnaty. De meest frequent voorkomende bijwerkingen bij deelnemers waren injectieplaatspijn (> 60%), vermoeidheid (> 30%), hoofdpijn (> 20%), myalgie, koude rillingen en zwelling van injectieplaats (> 10%).

Deelnemers van 18 jaar en ouder – na een enkele dosis van Comirnaty Omicron KP.2
In een subgroep van onderzoek 13 (fase 2/3) kregen 102 deelnemers van 18 jaar en ouder 1 dosis van Comirnaty Omicron KP.2 en werden gedurende een mediane periode van 6,3 maanden gevolgd.

Het veiligheidsprofiel van Comirnaty Omicron KP.2 was vergelijkbaar met het algemene veiligheidsprofiel van Comirnaty. De meest frequent voorkomende bijwerkingen bij deelnemers waren injectieplaatspijn (> 50%), vermoeidheid (> 40%), hoofdpijn en myalgie (> 20%).

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

Bijwerkingen die zijn waargenomen tijdens klinische onderzoeken en bij ervaring na toekenning van de handelsvergunning 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 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[b], pruritus, urticaria[c], angio-oedeem[c])
	Niet bekend	Anafylaxie
Voedings- en stofwisselings-stoornissen	Soms	Verminderde eetlust[d]
Psychische stoornissen	Zeer vaak	Prikkelbaarheid[e]
	Soms	Insomnia
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Hoofdpijn; sufheid[e]
	Soms	Duizeligheid[g]; lethargie
	Zelden	Acute perifere gelaatsparalyse[f]
	Niet bekend	Paresthesie[g]; hypo-esthesie[g]
Hartaandoeningen	Zeer zelden	Myocarditis[g]; pericarditis[g]
Maagdarmstelselaandoeningen	Zeer vaak	Diarree[g]
	Vaak	Nausea; braken[g,m]

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

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 rash was 'vaak' bij deelnemers van 6 tot en met 23 maanden.
c. De frequentiecategorie voor urticaria en angio-oedeem was 'zelden'.
d. De frequentiecategorie voor verminderde eetlust was 'zeer vaak' bij deelnemers van 6 tot en met 23 maanden.
e. Prikkelbaarheid, injectieplaatsgevoeligheid en sufheid betreffen deelnemers van 6 tot en met 23 maanden.
f. 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.
g. Bijwerkingen vastgesteld na verlening van de handelsvergunning.
h. Verwijst naar de gevaccineerde arm.
i. Een hogere frequentie van pyrexie is waargenomen na de tweede dosis in vergelijking met de eerste dosis.
j. In de postmarketingfase is melding gemaakt van zwelling van het gezicht bij personen die het vaccin toegediend kregen die eerder huidvullers ('fillers') hebben gebruikt.
k. Injectieplaatsroodheid kwam met een hogere frequentie (zeer vaak) voor bij deelnemers van 6 maanden tot en met 11 jaar en bij immuungecompromitteerde deelnemers van 2 jaar en ouder.
l. De meeste gevallen bleken niet ernstig en tijdelijk van aard te zijn.
m. De frequentiecategorie voor braken was 'zeer vaak' bij zwangere vrouwen van 18 jaar en ouder en bij immuungecompromitteerde deelnemers van 2 tot en met 18 jaar.

Bijzondere populaties

Zuigelingen geboren bij zwangere deelnemers – na 2 doses van Comirnaty
Onderzoek C4591015 (onderzoek 9), een placebogecontroleerd fase 2/3-onderzoek, evalueerde in totaal 346 zwangere deelnemers die Comirnaty (n = 173) of placebo (n = 173) kregen. Zuigelingen (Comirnaty n = 167 of placebo n = 168) werden geëvalueerd tot 6 maanden. Er werden geen veiligheidskwesties vastgesteld die konden worden toegeschreven aan vaccinatie van de moeder met Comirnaty.

Immuungecompromitteerde deelnemers (volwassenen en kinderen)
In onderzoek C4591024 (onderzoek 10) kregen in totaal 124 immuungecompromitteerde deelnemers van 2 jaar en ouder Comirnaty (zie rubriek 5.1).

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

In klinische onderzoeken en bij ervaring na verlening van de handelsvergunning zijn er meldingen gedaan van hogere dan de aanbevolen doses Comirnaty. In het algemeen waren de bij overdosering gemelde bijwerkingen vergelijkbaar met het bekende bijwerkingenprofiel van Comirnaty.

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 6 tot en met 23 maanden – na 2 doses van Comirnaty Omicron XBB1.5 bij personen die niet eerder een vaccin hadden gekregen
In een analyse van een subgroep van onderzoek 6 werden 367 deelnemers van 6 tot en met 23 maanden die 2 doses van Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mcg kregen, vergeleken met 234 deelnemers van 6 tot en met 23 maanden die drie dosis van 3 mcg van Comirnaty Omicron XBB.1.5 kregen. Bij deelnemers van 6 tot en met 23 maanden die 2 doses van Comirnaty 10 mcg kregen en deelnemers van 6 tot en met 23 maanden die 3 doses van Comirnaty 3 mcg kregen, waren respectievelijk 64,6% en 64,5% positief voor SARS-CoV-2 in de uitgangssituatie.

De primaire analyses voor immuunoverbrugging vergeleken de geometrisch gemiddelde titers (met GMR) en de percentages serologische respons bij de deelnemers die twee doses van 10 mcg kregen met de deelnemers die drie doses van 3 mcg kregen. Aan de criteria voor immuunoverbrugging werd voldaan voor zowel de GMR als de percentages serologische respons (tabel 3).

Tabel 3. Geometrisch gemiddelde ratio en verschil in percentages van deelnemers met serologische respons – subonderzoek A van onderzoek 6, fase 2/3, deelnemers van groep 1 (1 maand na dosis 2) t.o.v. deelnemers van groep 3 (1 maand na dosis 3) – evalueerbare immunogeniciteitspopulatie

	Onderzoek 6 SSA groep 1 6 tot en met 23 maanden Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 10 mcg		**Onderzoek 6 SSA groep 3 6 tot en met 23 maanden Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 3 mcg**		**Onderzoek 6 SSA 6 tot en met 23 maanden Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 10 mcg / 3 mcg**	
Neutralisatietest voor SARS-CoV-2 Omicron XBB.1.5 - NT50 (titer)[a]	**n[b]**	**GMT[c] (95%-BI[c])**	**n[b]**	**GMT[c] (95%-BI[c])**	**GMR[d] (95%-BI[d])**	
Geometrisch gemiddelde 50% neutraliserende titer (GMT)	367	8.831,8 (7.785,3; 10.018,9)	234	6.026,8 (5.192,4; 6.995,2)	1,51 (1,25; 1,82)[e]	
Percentage serologische respons (%) voor 50% neutraliserende titer	**N[f]**	**n[g] (%) (95%-BI[h])**	**N[f]**	**n[g] (%) (95%-BI[h])**	**Verschil %[i]**	**(95%-BI[j])**
	352	335 (95,2) (92,4; 97,2)	224	211 (94,2) (90,3; 96,9)	1,28	(-2,69; 5,26)[k]

Afkortingen: 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.

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 meting van ≥ 4 × LLOQ na vaccinatie beschouwd als een serologische respons.

a. NT50 voor SARS-CoV-2 zijn bepaald met gebruikmaking van een gevalideerd testplatform met 384 wells (Omicron subvariant XBB.1.5).
b. n = aantal deelnemers met geldige en vastgestelde testresultaten voor de gespecificeerde test op 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 kleinste kwadraten-gemiddelden voor de test (groep 1 – groep 3) en de overeenkomstige BI's op basis van een model van lineaire regressie met logaritmisch getransformeerde neutraliserende titers bij de uitgangssituatie, infectiestatus na de uitgangssituatie en vaccingroep als covariabelen.
e. Niet-inferioriteit op basis van GMR wordt verklaard als de onderste grens van het 2-zijdige 95%-BI groter is dan 0,67 en de puntschatting van de GMR ≥ 0,8 is.
f. 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 waarden zijn de noemers voor de procentuele berekeningen.
g. n = aantal deelnemers met serologische respons voor de vermelde test op het vermelde tijdpunt voor bloedafname.
h. Exact 2-zijdig 95%-BI, gebaseerd op de Clopper-Pearson-methode.
i. Aangepast verschil in aantallen, gebaseerd op de Miettinen-Nurminen-methode, gestratificeerd volgens categorie van neutraliserende titer bij de uitgangssituatie (< mediaan, ≥ mediaan), uitgedrukt als een percentage (groep 1 – groep 3). De mediaan van neutraliserende titers bij de uitgangssituatie werd berekend op basis van de gebundelde gegevens in 2 vergelijkende groepen van alle deelnemers.
j. 2-zijdig 95%-BI, gebaseerd op de Miettinen-Nurminen-methode voor het verschil in aantallen, gestratificeerd volgens categorie van neutraliserende titer bij de uitgangssituatie (< mediaan, ≥ mediaan), uitgedrukt als een percentage.

k. Niet-inferioriteit gebaseerd op het verschil in percentage serologische respons wordt verklaard als de onderste grens van het 2-zijdige 95%-BI voor het verschil in percentages van deelnemers met serologische respons > -10% is.

Immunogeniciteit bij deelnemers van 6 tot en met 23 maanden – na 3 doses van Comirnaty en Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 bij personen die niet eerder een vaccin hadden gekregen
In een analyse van onderzoek 6 (fase 1) kregen 57 deelnemers van 6 tot en met 23 maanden in de evalueerbare immunogeniciteitspopulatie een reeks van 3 doses van Comirnaty Original/Omicron BA.4/BA.5 van 3 mcg (n=20), 6 mcg (n=19) of 10 mcg (n=18) toegediend in week 0, 3 en 11. Immunogeniciteitsgegevens na de initiële reeks van 3 doses van deze groepen werden op beschrijvende wijze vergeleken voor de referentiestam en Omicron BA.4/BA.5 met een historische vergelijkende groep waarbij deelnemers van 6 maanden tot en met 4 jaar 3 doses van Comirnaty Original, monovalent 3 mcg kregen met een vergelijkbaar schema.

Bij de deelnemers in de evalueerbare immunogeniciteitspopulatie waren de waargenomen GMT's tegen Omicron BA.4/BA.5 en de referentiestam doorgaans vergelijkbaar voor de 3 mcg, 6 mcg en 10 mcg 1 maand na dosis 2 en 1 maand na dosis 3. De deelnemers vertoonden hoge percentages serologische respons (≥ 92,9% tegen respectievelijk Omicron BA.4/BA.5 en de referentiestammen) voor de groepen van 3 mcg, 6 mcg of 10 mcg. Percentages serologische respons stegen met het dosisniveau, waarbij de hoogste percentages werden waargenomen in de groepen van 6 mcg en 10 mcg.

Immunogeniciteit bij deelnemers van 2 tot en met 4 jaar – na een enkele dosis van Comirnaty Omicron XBB.1.5 bij personen die niet eerder een vaccin hadden gekregen
In een analyse van een subgroep van onderzoek 6 werden 470 deelnemers van 2 tot en met 4 jaar die een enkele dosis van Comirnaty Omicron XBB.1.5 kregen, vergeleken met 234 deelnemers van 6 tot en met 23 maanden, zonder bewijs van SARS-CoV-2-infectie, die drie dosis van 3 mcg van Comirnaty Omicron XBB.1.5 kregen. Bij deelnemers van 2 tot en met 4 jaar die een enkele dosis van 10 mcg van Comirnaty kregen en deelnemers van 6 tot en met 23 maanden die drie doses van 3 mcg van Comirnaty kregen, waren respectievelijk 93,4% en 64,5% positief voor SARS-CoV-2 in de uitgangssituatie.

De primaire analyses voor immuunoverbrugging vergeleken de geometrisch gemiddelde titers (met GMR) en de percentages serologische respons bij de deelnemers van 2 tot en met 4 jaar die een enkele dosis van 10 mcg kregen met de deelnemers van 6 tot en met 23 maanden, zonder bewijs van SARS-CoV-2-infectie, die drie doses van 3 mcg kregen. Aan het criterium voor immuunoverbrugging werd voldaan voor de GMR, hoewel aan het statistische criterium voor percentage serologische respons (SRR) op marginale wijze niet werd voldaan. De onderste grens van het 2-zijdige 95%-BI voor het verschil in de percentages van deelnemers met serologische respons is < -10% (-11,92) (tabel 4.)

Tabel 4. Geometrisch gemiddelde ratio en verschil in percentages van deelnemers met serologische respons – subonderzoek A van onderzoek 6, fase 2/3, deelnemers van groep 4 (1 maand na dosis 1) t.o.v. deelnemers van groep 3 (1 maand na dosis 3) – evalueerbare immunogeniciteitspopulatie

	Onderzoek 6 SSA groep 4 2 tot en met 4 jaar Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 10 mcg		**Onderzoek 6 SSA groep 3 6 tot en met 23 maanden Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 3 mcg**		**Onderzoek 6 SSA 2 tot en met 4 jaar Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 10 mcg / 6 maanden tot en met 2 jaar Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 3 mcg**	
Neutralisatietest voor SARS-CoV-2 Omicron XBB.1.5 - NT50 (titer)[a]	**n[b]**	**GMT[c] (95%-BI[c])**	**n[b]**	**GMT[c] (95%-BI[c])**	**GMR[d] (95%-BI[d])**	
Geometrisch gemiddelde 50% neutraliserende titer (GMT)	470	6.620,0 (5.802,8; 7.552,3)	53	5.895,4 (4.671,2; 7.440,5)	1,12 (0,86; 1,47)[e]	
Percentage serologische respons (%) voor 50% neutraliserende titer	**N[f]**	**n[g] (%) (95%-BI[h])**	**N[f]**	**n[g] (%) (95%-BI[h])**	**Verschil %[i]**	**(95%-BI[j])**
	458	417 (91,0) (88,1; 93,5)	53	53 (100,0) (93,3; 100,0)	-8,95	(-11,92; -2,12)[k]

Afkortingen: 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.

Opmerking: Deelnemers van groep 3 die geen bewijs van eerdere SARS-CoV-2-infectie hadden tot 1 maand na dosis 3, werden gedefinieerd negatief te zijn voor N-bindende antistof [serum] bij het bezoek van dosis 1 en het bezoek 1 maand na dosis 3; een negatief resultaat te hebben voor NAAT [neusswab] bij de bezoeken van dosis 1, dosis 2 en dosis 3, en bij ieder ongepland bezoek tot 1 maand na de bloedafname na dosis 3; en hadden geen medische voorgeschiedenis van COVID-19.

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 meting van ≥ 4 × LLOQ na vaccinatie beschouwd als een serologische respons.

a. NT50 voor SARS-CoV-2 zijn bepaald met gebruikmaking van een gevalideerd testplatform met 384 wells (Omicron subvariant XBB.1.5).
b. n = aantal deelnemers met geldige en vastgestelde testresultaten voor de gespecificeerde test op 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 gemiddelde verschil van de logaritmen van de titers (groep 4: 2 tot en met 4 jaar – groep 3: 6 tot en met 23 maanden) en de overeenkomstige BI's (gebaseerd op de t-distributie van Student).
e. Niet-inferioriteit op basis van GMR wordt verklaard als de onderste grens van het 2-zijdige 95%-BI groter is dan 0,67 en de puntschatting van de GMR ≥ 0,8 is.
f. 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 waarden zijn de noemers voor de procentuele berekeningen.
g. n = aantal deelnemers met serologische respons voor de vermelde test op het vermelde tijdpunt voor bloedafname.
h. Exact 2-zijdig BI, gebaseerd op de Clopper-Pearson-methode.
i. Verschil in aantallen, uitgedrukt als een percentage (groep 4; 2 tot en met 4 jaar – groep 3: 6 tot en met 23 maanden).
j. 2-zijdig 95%-BI, gebaseerd op de Miettinen-Nurminen-methode voor het verschil in aantallen, uitgedrukt als een percentage.

k. Niet-inferioriteit gebaseerd op het verschil in percentage serologische respons wordt verklaard als de onderste grens van het 2-zijdige 95%-BI voor het verschil in percentages van deelnemers met serologische respons > -10% is.

Immunogeniciteit bij deelnemers van 5 tot en met 11 jaar – na een enkele dosis van Comirnaty Omicron XBB.1.5

In een analyse van een subgroep van onderzoek 6 werden 302 deelnemers die een enkele dosis van 10 mcg van Comirnaty XBB.1.5 kregen bij deelnemers van 5 tot en met 11 jaar die niet eerder een COVID-19-vaccin hadden gekregen, vergeleken met deelnemers van 12 tot en met 82 jaar die wel eerder een COVID-19-vaccin hadden gekregen en die een enkele dosis van 30 mcg van Comirnaty XBB.1.5 in een subgroep van onderzoek 13 (subonderzoek A) kregen. Bij deelnemers van 5 tot en met 11 jaar die niet eerder een COVID-19-vaccin hadden gekregen en die een enkele dosis van Comirnaty 10 mcg kregen en deelnemers van 12 tot en met 82 jaar die wel eerder een COVID-19-vaccin hadden gekregen en die een enkele dosis van 30 mcg van Comirnaty kregen, waren respectievelijk 98,9% en 99,3% positief voor SARS-CoV-2 bij de uitgangssituatie.

De primaire analyses voor immuunoverbrugging vergeleken de geometrisch gemiddelde titers (met een GMR) en de percentages serologische respons (gedefinieerd als het bereiken van ten minste een 4-voudige stijging ten opzichte van de uitgangssituatie) bij de deelnemers van 5 tot en met 11 jaar die niet eerder een vaccin hadden gekregen met de deelnemers van 12 jaar en ouder die wel eerder een COVID-19-vaccin hadden gekregen. Aan de criteria voor immuunoverbrugging werd voldaan voor zowel de GMR als de percentages serologische respons (tabel 5).

Tabel 5. Geometrisch gemiddelde ratio en verschil in percentages van deelnemers met serologische respons – deelnemers van subonderzoek E van onderzoek 6 t.o.v. deelnemers van subonderzoek A van onderzoek 13, 1 maand na toediening van het onderzoeksvaccin – evalueerbare immunogeniciteitspopulatie

	Onderzoek 6 SSE 5 tot en met 11 jaar Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 10 mcg		**Onderzoek 13 SSA ≥ 12 jaar Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 30 mcg**		**Onderzoek 6 SSE 5 tot en met 11 jaar Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 10 mcg / onderzoek 13 SSA ≥ 12 jaar Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 30 mcg**	
Neutralisatietest voor SARS-CoV-2 Omicron XBB.1.5 - NT50 (titer)[a]	**n[b]**	**GMT[c] (95%-BI[c])**	**n[b]**	**GMT[c] (95%-BI[c])**	**GMR[d] (95%-BI[d])**	
Geometrisch gemiddelde 50% neutraliserende titer (GMT)	285	5.930,5 (5.283,8; 6.656,4)	302	4.006,4 (3.438,3; 4.668,4)	1,81 (1,51; 2,16)[e]	
Percentage serologische respons (%) voor 50% neutraliserende titer	**N[f]**	**n[g] (%) (95%-BI[h])**	**N[f]**	**n[g] (%) (95%-BI[h])**	**Verschil %[i]**	**(95%-BI[j])**
	285	253 (88,8) (84,5; 92,2)	300	231 (77,0) (71,8; 81,6)	8,97	(3,91; 14,02)[k]

Afkortingen: 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.

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 meting van ≥ 4 × LLOQ na vaccinatie beschouwd als een serologische respons.

a. NT50 voor SARS-CoV-2 zijn bepaald met gebruikmaking van een gevalideerd testplatform met 384 wells (Omicron subvariant XBB.1.5).
b. n = aantal deelnemers met geldige en vastgestelde testresultaten voor de gespecificeerde test op 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 kleinste kwadraten-gemiddelden voor de test (onderzoek 6: 5 tot en met 11 jaar – onderzoek 13: 12 jaar en ouder) en de overeenkomstige BI's op basis van een model van lineaire regressie met logaritmisch getransformeerde neutraliserende titers bij de uitgangssituatie, infectiestatus na de uitgangssituatie en vaccingroep als covariabelen.
e. Immuunoverbrugging 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.
f. 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 waarden zijn de noemers voor de procentuele berekeningen.
g. n = aantal deelnemers met serologische respons voor de vermelde test op het vermelde tijdpunt voor bloedafname.
h. Exact 2-zijdig 95%-BI, gebaseerd op de Clopper-Pearson-methode.
i. Aangepast verschil in aantallen, gebaseerd op de Miettinen-Nurminen-methode, gestratificeerd volgens categorie van neutraliserende titer bij de uitgangssituatie (< mediaan, ≥ mediaan), uitgedrukt als een percentage (onderzoek 6: 5 tot en met 11 jaar – onderzoek 13: 12 jaar en ouder). De mediaan van neutraliserende titers bij de uitgangssituatie werd berekend op basis van de gebundelde gegevens in 2 vergelijkende groepen.
j. 2-zijdig 95%-BI gebaseerd op de Miettinen-Nurminen-methode voor het verschil in aantallen, gestratificeerd volgens categorie van neutraliserende titer bij de uitgangssituatie (< mediaan, ≥ mediaan), uitgedrukt als een percentage.
k. Immuunoverbrugging wordt verklaard als de onderste grens van het 2-zijdige 95%-BI voor het aangepaste verschil in percentage van deelnemers met 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 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 6 gegeven.

Tabel 6. 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 die niet eerder een vaccin hadden gekregen – na een enkele dosis van Comirnaty Omicron XBB.1.5

In een analyse van een subgroep van onderzoek 13 werden 302 deelnemers van 12 jaar en ouder die nog geen vaccin hadden gekregen, die bij de uitgangssituatie beschouwd werden positief te zijn voor SARS-CoV-2 en die 1 dosis van Comirnaty Omicron XBB.1.5 kregen, vergeleken met deelnemers die Comirnaty Omicron XBB.1.5 kregen na ten minste 3 doses van een mRNA-COVID-19-vaccin. De evalueerbare immunogeniciteitspopulatie die niet eerder een vaccin had gekregen, had een mediane leeftijd van 36,0 jaar en bestond voor 62,6% uit witte en 50,7% hispanic/latino deelnemers. De evalueerbare immunogeniciteitspopulatie die eerder een vaccin had gekregen (n=296), had een mediane leeftijd van 55 jaar en bestond voor 79,4% uit witte en 18,6% hispanic/latino deelnemers.

Neutraliserende titers tegen Omicron XBB.1.5 stegen vanaf de uitgangssituatie tot 1 maand na onderzoeksvaccinatie en waren groter bij deelnemers die Comirnaty Omicron XBB.1.5 als een enkele dosis kregen in vergelijking met deelnemers die Comirnaty Omicron XBB.1.5 kregen na ten minste 3 doses van een mRNA-COVID-19-vaccin. Aan niet-inferioriteit werd voldaan met betrekking tot de geometrisch gemiddelde ratio (GMR) van neutraliserende titers voor Omicron XBB.1.5 en het verschil in serologische respons tegen de XBB.1.5-stam bij deelnemers die niet eerder een vaccin hadden gekregen in vergelijking met deelnemers die Comirnaty Omicron XBB.1.5 kregen na ten minste 3 doses van een mRNA-COVID-19-vaccin (tabel 7).

Tabel 7. Geometrisch gemiddelde ratio en verschil in percentages van deelnemers met serologische respons – die niet eerder een vaccin hebben gekregen en subgroep die een vaccin had gekregen van onderzoek 13 – evalueerbare immunogeniciteitspopulatie

		Vaccingroep (zoals toegewezen)				Vergelijkende groep	
		Niet eerder gevaccineerd met Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 mcg		Eerder gevaccineerd met Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 mcg		Niet eerder gevaccineerd met Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 mcg/ eerder gevaccineerd met Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 mcg	
Neutralisatietest voor SARS-CoV-2 Omicron XBB.1.5 - NT50 (titer)[e]	**Tijdpunt voor bloedafname[a]**	**n[b]**	**GMT[c] (95%-BI[c])**	**n[b]**	**GMT[c] (95%-BI[c])**	**GMR[d] (95%-BI[d])**	
Geometrisch gemiddelde 50% neutraliserende titer (GMT)	1 maand	299	4.373,4 (3.757,1; 5.090,9)	296	2.915,7 (2.462,4; 3.452,5)	1,93 (1,52; 2,44)[f]	
	Tijdpunt voor bloedafname[a]	**N[g]**	**n[h] (%) (95%-BI[i])**	**N[g]**	**n[h] (%) (95%-BI[i])**	**Verschil %[j]**	**(95%-BI[k])**
Percentage serologische respons (%) voor 50% neutraliserende titer	1 maand	298	253 (84,9) (80,3; 88,8)	295	218 (73,9) (68,5; 78,8)	7,31	(1,34; 13,28)[l]

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 op zowel het tijdpunt vóór vaccinatie als 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 de overeenkomstige 2-zijdige 95%-BI's zijn berekend door middel van machtsverheffing van het verschil van kleinste kwadraten-gemiddelden en de overeenkomstige BI's op basis van een model van lineaire regressie met testresultaten in de uitgangssituatie (logschaal), leeftijd en vaccingroep als covariabelen.
e. NT50 voor SARS-CoV-2 zijn bepaald met gebruikmaking van een gevalideerd testplatform met 384 wells (Omicron subvariant XBB.1.5).
f. Niet-inferioriteit wordt verklaard als de onderste grens van het 2-zijdig 95%-BI voor de GMR groter is dan 0,67.
g. 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 waarden zijn de noemers voor de procentuele berekeningen.
h. n = aantal deelnemers met serologische respons voor de vermelde test op het vermelde tijdpunt voor bloedafname.
i. Exact 2-zijdig BI, gebaseerd op de Clopper-Pearson-methode.
j. Verschil in aantallen, uitgedrukt in procenten.
k. 2-zijdig BI gebaseerd op de Miettinen-Nurminen-methode, gestratificeerd volgens categorie van neutraliserende titer bij de uitgangssituatie (< mediaan, ≥ mediaan) en leeftijdsgroep (< mediaan, ≥ mediaan). De mediaan van neutraliserende titers bij de uitgangssituatie en de mediane leeftijd werden berekend op basis van de gebundelde gegevens in 2 vergelijkende groepen.
l. 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.

Immunogeniciteit bij deelnemers van 12 jaar en ouder– na een enkele dosis van Comirnaty Omicron JN.1

In een analyse van een subgroep van onderzoek 13 werden 212 deelnemers van 12 jaar en ouder die 1 dosis van Comirnaty Omicron JN.1 kregen, vergeleken met 200 deelnemers die Comirnaty Omicron XBB.1.5 kregen na ten minste 3 doses van een mRNA-COVID-19-vaccin. De evalueerbare immunogeniciteitspopulatie die Comirnaty Omicron JN.1 kreeg, had een mediane leeftijd van 54,5 jaar en bestond voor 69,3% uit witte en 23,1% hispanic/latino deelnemers, 87,3% was bij de uitgangssituatie positief voor SARS-CoV-2 en 89,2% had eerder een COVID-19-vaccin gekregen.

Neutraliserende titers en serologische respons tegen Omicron JN.1 of Omicron XBB.1.5 bij deelnemers die Comirnaty Omicron JN.1 of Comirnaty Omicron XBB.1.5 kregen, worden gegeven in tabel 8.

Tabel 8. Geometrisch gemiddelde titers en percentage deelnemers die serologische respons bereiken – Comirnaty JN.1 of Comirnaty XBB.1.5 – deelnemers van 12 jaar en ouder – evalueerbare immunogeniciteitspopulatie

		Comirnaty Omicron JN.1 30 mcg		Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 mcg	
Geometrisch gemiddelde voor 50% neutraliserende titer (GMT)	**Tijdpunt voor bloedafname[a]**	**n[b]**	**GMT[c] (95%-BI[c])**	**n[b]**	**GMT[c] (95%-BI[c])**
Neutralisatietest voor SARS-CoV-2 – Omicron JN.1 - NT50 (titer)[d]	Vóór vaccinatie	211	190,4 (153,6; 235,9)	198	155,5 (126,6; 190,8)
	1 maand	212	2.203,3 (1.855,7; 2.616,0)	199	1.133,8 (950,7; 1.352,2)
Neutralisatietest voor SARS-CoV-2 – Omicron XBB.1.5 – NT50 (titer)[e]	Vóór vaccinatie	212	290,3 (233,0; 361,6)	200	219,2 (177,5; 270,7)
	1 maand	212	2.364,4 (1.917,4; 2.915,6)	200	2.848,1 (2.341,9; 3.463,8)
Percentage serologische respons voor 50% neutraliserende titer	**Tijdpunt voor bloedafname[a]**	**N[f]**	**n[g] (%) (95%-BI[h])**	**N[b]**	**n[g] (%) (95%-BI[h])**
Neutralisatietest voor SARS-CoV-2 – Omicron JN.1 - NT50 (titer)[d]	1 maand	211	149 (70,6) (64,0; 76,7)	197	129 (65,5) (58,4; 72,1)
Neutralisatietest voor SARS-CoV-2 – Omicron XBB.1.5 – NT50 (titer)[e]	1 maand	212	128 (60,4) (53,5; 67,0)	200	164 (82,0) (76,0; 87,1)

Afkortingen: 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 op 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 (Omicron subvariant JN.1).
e. NT50 voor SARS-CoV-2 zijn bepaald met gebruikmaking van een gevalideerd testplatform met 384 wells (Omicron subvariant XBB.1.5).
f. 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 waarden zijn de noemers voor de procentuele berekeningen.
g. n = aantal deelnemers met serologische respons voor de vermelde test op het vermelde tijdpunt voor bloedafname.
h. Exact 2-zijdig BI, gebaseerd op de Clopper-Pearson-methode.

Immunogeniciteit bij deelnemers van 18 jaar en ouder – na een enkele dosis van Comirnaty Omicron KP.2

In een analyse van een subgroep van onderzoek 13 werden 100 deelnemers van 18 jaar en ouder die 1 dosis van Comirnaty Omicron KP.2 kregen, vergeleken met 194 deelnemers die 1 dosis van Comirnaty Omicron JN.1 kregen. De evalueerbare immunogeniciteitspopulatie die Comirnaty Omicron KP.2 kreeg, had een mediane leeftijd van 55,0 jaar en bestond voor 75,0% uit witte en 15,0% hispanic/latino deelnemers, 91,0% was bij de uitgangssituatie positief voor SARS-CoV-2 en 90,0% had eerder een COVID-19-vaccin gekregen.

Neutraliserende titers en serologische respons tegen Omicron KP.2 en Omicron JN.1 bij deelnemers die Comirnaty Omicron KP.2 of Comirnaty Omicron JN.1 kregen, worden gegeven in tabel 9.

Tabel 9. Geometrisch gemiddelde titers en percentage deelnemers die serologische respons bereiken – Comirnaty KP.2 of Comirnaty JN.1 – deelnemers van 18 jaar en ouder – evalueerbare immunogeniciteitspopulatie

		Comirnaty Omicron KP.2 30 mcg		Comirnaty Omicron JN.1 30 mcg	
Geometrisch gemiddelde voor 50% neutraliserende titer (GMT)	**Tijdpunt voor bloedafname[a]**	**n[b]**	**GMT[c] (95%-BI[c])**	**n[b]**	**GMT[c] (95%-BI[c])**
Neutralisatietest voor SARS-CoV-2 – Omicron KP.2 – NT50 (titer)[d]	Vóór vaccinatie	99	207,6 (150,0; 287,4)	194	78,3 (64,2; 95,6)
	1 maand	100	2.256,5 (1.660,2; 3.067,0)	194	873,3 (706,1; 1.080,2)
Neutralisatietest voor SARS-CoV-2 – Omicron JN.1 – NT50 (titer)[e]	Vóór vaccinatie	100	492,5 (359,8; 674,0)	194	185,1 (148,1; 231,4)
	1 maand	100	4.319,5 (3.280,7; 5.687,2)	194	2.088,6 (1.743,9; 2.501,5)
Percentage serologische respons voor 50% neutraliserende titer	**Tijdpunt voor bloedafname[a]**	**N[f]**	**n[g] (%) (95%-BI[h])**	**N[b]**	**n[g] (%) (95%-BI[h])**
Neutralisatietest voor SARS-CoV-2 – Omicron KP.2 – NT50 (titer)[d]	1 maand	99	76 (76,8) (67,2; 84,7)	194	130 (67,0) (59,9; 73,6)
Neutralisatietest voor SARS-CoV-2 – Omicron JN.1 – NT50 (titer)[e]	1 maand	100	64 (64,0) (53,8; 73,4)	194	137 (70,6) (63,7; 76,9)

Afkortingen: 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 op 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 (Omicron subvariant KP.2).
e. NT50 voor SARS-CoV-2 zijn bepaald met gebruikmaking van een gevalideerd testplatform met 384 wells (Omicron subvariant JN.1).
f. 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 waarden zijn de noemers voor de procentuele berekeningen.
g. n = aantal deelnemers met serologische respons voor de vermelde test op het vermelde tijdpunt voor bloedafname.
h. Exact 2-zijdig BI, gebaseerd op de Clopper-Pearson-methode.

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 10.

Tabel 10. 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 11.

Tabel 11. 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 12), 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 12. 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 13. 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 13. 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 14.

Tabel 14. 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 15.

Tabel 15. 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 van 3 mcg 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 16.

Tabel 16. 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 N[a] = 873 Gevallen n1[b] Bewakingsperiode[c] (n2[d])**	**Placebo N[a] = 381 Gevallen n1[b] Bewakingsperiode[c] (n2[d])**	**Werkzaamheid van vaccin % (95%-BI[e])**
6 maanden tot en met 4 jaar[e]	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 17).

Tabel 17. 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.

Immunogeniciteit bij immuungecompromitteerde deelnemers (volwassenen en kinderen)
Onderzoek 10 is een open-label fase 2b-onderzoek (n = 124) waarin immuungecompromitteerde deelnemers van 2 tot < 18 jaar werden opgenomen, die een behandeling met een immunomodulator kregen, of die een transplantatie van een solide orgaan ondergingen (binnen de voorafgaande 3 maanden) en immunosuppressie krijgen, of die ten minste 6 maanden vóór de inschrijving een beenmerg- of stamceltransplantatie hebben ondergaan, en bij immuungecompromitteerde deelnemers van 18 jaar en ouder die worden behandeld voor niet-kleincellige longkanker (NSCLC) of chronische lymfatische leukemie (CLL), die hemodialyse krijgen voor een secundaire tot terminale nieraandoening, of die behandeling met een immunomodulator krijgen voor een auto-immune inflammatoire aandoening. Deelnemers kregen 4 voor de leeftijd aangepaste doses van Comirnaty (3 mcg, 10 mcg of 30 mcg); de eerste 2 doses met een tussenperiode van 21 dagen, waarbij de derde dosis 28 dagen na de tweede dosis werd gegeven, gevolgd door een vierde dosis 3 tot 6 maanden na dosis 3.

De analyse van de immunogeniciteitsgegevens 1 maand na dosis 3 (26 deelnemers van 2 tot < 5 jaar, 56 deelnemers van 5 tot < 12 jaar, 11 deelnemers van 12 tot < 18 jaar en 4 deelnemers van ≥ 18 jaar) en 1 maand na dosis 4 (16 deelnemers van 2 tot < 5 jaar, 31 deelnemers van 5 tot < 12 jaar, 6 deelnemers van 12 tot < 18 jaar en 4 deelnemers van ≥ 18 jaar) bij de evalueerbare immunogeniciteitspopulatie zonder bewijs van eerdere infectie toonde aan dat het vaccin leidde tot een immuunrespons. Er werd waargenomen dat de GMT's 1 maand na dosis 3 aanzienlijk hoger waren, dat ze 1 maand na dosis 4 verder stegen en 6 maanden na dosis 4 hoog bleven in vergelijking met de waarden die voorafgaand aan de onderzoeksvaccinatie werden waargenomen voor alle leeftijdsgroepen en ziektegerelateerde subgroepen.

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 in een of meerdere subgroepen van 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 worden ontdooid bij 2 °C tot 8 °C gedurende 4 uur 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 6 maanden tot en met 11 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; voor een verpakking met 10 injectieflacons kan het 4 uur duren om 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 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.
- 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

Oranje dop (injectieflacon met 10 doses)

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 KP.2 30 microgram/dosis dispersie voor injectie
Comirnaty KP.2 30 microgram/dosis dispersie voor injectie in een voorgevulde spuit
Comirnaty KP.2 10 microgram/dosis dispersie voor injectie
COVID-19-mRNA-vaccin

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Niet verdunnen vóór gebruik.

Tabel 1. Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling van Comirnaty KP.2

Productpresentatie	**Container**	**Dosis (doses) per container (zie rubriek 4.2 en 6.6)**	**Inhoud per dosis**
Comirnaty KP.2 30 microgram/dosis dispersie voor injectie	Injectieflacon voor eenmalige dosering (grijze dop)	1 dosis van 0,3 ml	Eén dosis (0,3 ml) bevat 30 microgram cemivameran, een COVID-19-mRNA-vaccin (nucleoside-gemodificeerd, ingebed in lipidenanodeeltjes).
	Injectieflacon voor meervoudige dosering (2,25 ml) (grijze dop)	6 doses van 0,3 ml	
Comirnaty KP.2 30 microgram/dosis dispersie voor injectie in een voorgevulde spuit	Voorgevulde spuit	1 dosis van 0,3 ml	
Comirnaty KP.2 10 microgram/dosis dispersie voor injectie	Injectieflacon voor eenmalige dosering (blauwe dop)	1 dosis van 0,3 ml	Eén dosis (0,3 ml) bevat 10 microgram cemivameran, een COVID-19-mRNA-vaccin (nucleoside-gemodificeerd, ingebed in lipidenanodeeltjes).
	Injectieflacon voor meervoudige dosering (2,25 ml) (blauwe dop)	6 doses van 0,3 ml	

Cemivameran 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 KP.2) coderen.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Dispersie voor injectie.

Comirnaty KP.2 30 microgram/dosis dispersie voor injectie is een witte tot gebroken witte dispersie (pH: 6,9 - 7,9).

Comirnaty KP.2 10 microgram/dosis dispersie voor injectie is een heldere tot enigszins melkachtige dispersie (pH: 6,9 - 7,9).

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Comirnaty KP.2 dispersie voor injectie is geïndiceerd voor actieve immunisatie bij personen van 6 maanden 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 KP.2 30 microgram/dosis dispersie voor injectie 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 KP.2 ten minste 3 maanden na de meest recente dosis van een COVID-19-vaccin worden toegediend.

Kinderen van 5 tot en met 11 jaar (d.w.z. van 5 tot jonger dan 12 jaar)
Comirnaty KP.2 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 KP.2 ten minste 3 maanden na de meest recente dosis van een COVID-19-vaccin worden toegediend.

Zuigelingen en kinderen van 6 maanden tot en met 4 jaar die geen COVID-19-vaccin hebben gekregen
Comirnaty KP.2 10 microgram/dosis dispersie voor injectie wordt intramusculair toegediend als een primaire kuur van 2 doses. Het wordt aanbevolen de tweede dosis 8 weken na de eerste dosis toe te dienen (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 10 microgram.

Zuigelingen en kinderen van 6 maanden tot en met 4 jaar met een voorgeschiedenis van voltooiing van een primaire kuur met een COVID-19-vaccin
Comirnaty KP.2 10 microgram/dosis dispersie voor injectie wordt intramusculair toegediend als een enkele dosis.

Voor personen die eerder zijn gevaccineerd met een COVID-19-vaccin moet Comirnaty KP.2 ten minste 3 maanden na de meest recente dosis van een COVID-19-vaccin worden toegediend.

Zuigelingen en kinderen van 6 maanden tot en met 4 jaar die eerder 1 dosis of 2 doses van de primaire kuur van 3 doses van 3 mcg hebben gekregen
Aanvullende doses van Comirnaty KP.2 10 microgram/dosis kunnen worden toegediend om de primaire kuur van 3 doses te voltooien. De tweede dosis kan 3 weken na de eerste dosis worden toegediend, gevolgd door een derde dosis die ten minste 8 weken na de tweede dosis moet worden toegediend (zie rubriek 4.8 en 5.1).

Ernstig immuungecompromitteerde personen
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 van Comirnaty KP.2 10 microgram/dosis kan bestaan uit een vorig of huidig vaccin van Comirnaty, 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
De veiligheid en werkzaamheid van het vaccin bij zuigelingen jonger dan 6 maanden zijn nog niet vastgesteld.

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

Wijze van toediening

Comirnaty KP.2 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 KP.2 voor eenmalige dosering bevatten 1 vaccindosis van 0,3 ml.
- Een enkele dosis van 0,3 ml Comirnaty KP.2 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 KP.2 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 KP.2 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 veiligheid en immunogeniciteit zijn beoordeeld bij een beperkt aantal immuungecompromitteerde personen, waaronder personen die met immunosuppressiva werden behandeld (zie rubriek 4.8 en 5.1). De werkzaamheid van Comirnaty KP.2 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 KP.2 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 KP.2 30 microgram/dosis dispersie voor injectie kan gelijktijdig met een seizoensgriepvaccin worden toegediend.

Bij personen van 18 jaar en ouder kan Comirnaty KP.2 gelijktijdig met een pneumokokkenconjugaatvaccin (PCV) worden toegediend.

Bij personen van 18 jaar en ouder kan Comirnaty KP.2 gelijktijdig met een niet-geadjuveerd recombinant eiwitvaccin tegen het respiratoir syncytieel virus (RSV) worden toegediend.

Bij personen van 65 jaar en ouder kan Comirnaty KP.2 gelijktijdig met een niet-geadjuveerd recombinant eiwitvaccin tegen RSV en een hooggedoseerd influenzavaccin worden toegediend.

Verschillende injecteerbare vaccins moeten op verschillende injectieplaatsen worden toegediend.

Er is geen onderzoek naar gelijktijdige toediening van Comirnaty KP.2 10 microgram/dosis dispersie voor injectie met andere vaccins uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn nog geen gegevens beschikbaar over het gebruik van Comirnaty KP.2 tijdens de zwangerschap.

Er zijn echter beperkte gegevens afkomstig van klinische onderzoeken (minder dan 300 zwangerschapsuitkomsten) over het gebruik van Comirnaty bij zwangere deelnemers. Uit een grote hoeveelheid observationele gegevens over zwangere vrouwen die tijdens het tweede en derde trimester gevaccineerd zijn met het aanvankelijk goedgekeurde vaccin van 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). Op basis van gegevens die beschikbaar zijn over andere vaccinvarianten kan Comirnaty KP.2 tijdens de zwangerschap worden gebruikt.

Borstvoeding

Er zijn nog geen gegevens beschikbaar over het gebruik van Comirnaty KP.2 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 vaccin van Comirnaty wezen niet op een risico op negatieve effecten bij met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen. Comirnaty KP.2 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 KP.2 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 KP.2 is afgeleid van veiligheidsgegevens van de vorige vaccins van Comirnaty.

Aanvankelijk goedgekeurd vaccin van Comirnaty
Zuigelingen van 6 tot en met 23 maanden – na 3 doses van de primaire reeks met 3 mcg
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.

De meest frequent voorkomende bijwerkingen bij zuigelingen van 6 tot en met 23 maanden die een dosis van een 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 van de primaire reeks met 3 mcg
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.

De meest frequent voorkomende bijwerkingen bij kinderen van 2 tot en met 4 jaar die een dosis van een 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 van het aanvankelijk goedgekeurde vaccin van 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 van het aanvankelijk goedgekeurde vaccin van 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.

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.

Voor Omicron aangepast Comirnaty
Zuigelingen van 6 tot en met 23 maanden – na 2 doses
In 2 groepen van onderzoek 6 (fase 2/3, groep 1 en 2) kregen 604 deelnemers van 6 tot en met 23 maanden die niet eerder een COVID-19-vaccin hadden gekregen, 2 doses van Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mcg. Deelnemers werden gedurende een mediane periode van 8,5 maanden gevolgd.

De meest frequent voorkomende bijwerkingen bij deelnemers van 6 tot jonger dan 23 maanden waren verminderde eetlust, sufheid en prikkelbaarheid (> 20%), en injectieplaatsgevoeligheid (> 10%).

Zuigelingen van 6 tot en met 23 maanden – na ten minste 3 doses
In 3 groep van onderzoek 6 (fase 1) kregen 95 deelnemers van 6 tot en met 23 maanden ten minste 1 dosis van Comirnaty Original/Omicron BA.4/BA.5 bij 3 mcg (n=33), 6 mcg (n=29) of 10 mcg (n=33) toegediend in week 0, 3 en 11. Deelnemers werden na de derde dosis gedurende een mediane periode van 13 maanden gevolgd.

De meest frequent voorkomende bijwerkingen bij deelnemers van 6 maanden tot jonger dan 23 maanden die een reeks van 3 doses van 10 mcg kregen, waren prikkelbaarheid (> 60%), sufheid (> 50%), injectieplaatsgevoeligheid en verminderde eetlust (> 30%), roodheid (> 20%) en zwelling (> 10%).

Kinderen van 2 tot en met 4 jaar – na een enkele dosis
In 2 groepen van onderzoek 6 (fase 2/3, groep 4 en 5) kregen 688 deelnemers van 2 tot en met 4 jaar die niet eerder een COVID-19-vaccin hadden gekregen, een enkele dosis van Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mcg. Deelnemers werden gedurende een mediane periode van 6,3 maanden gevolgd.

De meest frequent voorkomende bijwerkingen bij deelnemers van 2 tot en met 4 jaar waren injectieplaatspijn en vermoeidheid (> 20%), en hoofdpijn (> 10%).

Kinderen van 5 tot en met 11 jaar – na een enkele dosis
In een subgroep van onderzoek 6 (subonderzoek E, fase 2/3) kregen 310 deelnemers van 5 tot en met 11 jaar die niet eerder een COVID-19-vaccin hadden gekregen, 1 dosis van Comirnaty Omicron XBB.1.5. Deelnemers werden gedurende een mediane periode van 6,4 maanden gevolgd.

De meest frequent voorkomende bijwerkingen bij deelnemers waren injectieplaatspijn (> 40%), vermoeidheid, hoofdpijn en spierpijn (> 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 6,3 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 myalgie (> 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%), myalgie (> 20%), koude rillingen (> 10%) en artralgie (> 10%).

Deelnemers van 12 jaar en ouder – na een boosterdosis van Comirnaty Omicron XBB.1.5 (vierde dosis of meer)
In een subgroep van onderzoek 13 (fase 2/3) kregen 412 deelnemers van 12 jaar en ouder die ten minste 3 doses van een goedgekeurd mRNA-COVID-19-vaccin hadden gekregen, een boosterdosis (vierde dosis of meer) van Comirnaty Omicron XBB.1.5 2,0 tot 24,1 maanden na toediening van dosis 3. Deelnemers die een boosterdosis (vierde dosis of meer) van Comirnaty XBB.1.5 kregen, werden gedurende een mediane periode van 6,3 maanden gevolgd.

Het veiligheidsprofiel van Comirnaty Omicron XBB.1.5 was vergelijkbaar met het algemene veiligheidsprofiel van Comirnaty.

Deelnemers van 12 jaar en ouder – na een enkele dosis van Comirnaty Omicron XBB.1.5
In een subgroep van onderzoek 13 (fase 2/3) kregen 311 deelnemers van 12 jaar en ouder die positief waren voor SARS-CoV-2 bij de uitgangssituatie en niet eerder een COVID-19-vaccin hadden gekregen, 1 dosis van Comirnaty Omicron XBB.1.5. Deelnemers werden gedurende een mediane periode van 6,4 maanden gevolgd.

Het veiligheidsprofiel van Comirnaty Omicron XBB.1.5 was vergelijkbaar met het algemene veiligheidsprofiel van Comirnaty. De meest frequent voorkomende bijwerkingen bij deelnemers waren injectieplaatspijn (> 50%), vermoeidheid (> 30%), hoofdpijn (> 20%), myalgie, diarree, artralgie, koude rillingen en zwelling van injectieplaats (> 10%).

Deelnemers van 12 jaar en ouder – na een enkele dosis van Comirnaty Omicron JN.1
In een subgroep van onderzoek 13 (fase 2/3) kregen 216 deelnemers van 12 jaar en ouder 1 dosis van Comirnaty Omicron JN.1 en werden gedurende een mediane periode van 6,3 maanden gevolgd.

Het veiligheidsprofiel van Comirnaty Omicron JN.1 was vergelijkbaar met het algemene veiligheidsprofiel van Comirnaty. De meest frequent voorkomende bijwerkingen bij deelnemers waren injectieplaatspijn (> 60%), vermoeidheid (> 30%), hoofdpijn (> 20%), myalgie, koude rillingen en zwelling van injectieplaats (> 10%).

Deelnemers van 18 jaar en ouder – na een enkele dosis van Comirnaty Omicron KP.2
In een subgroep van onderzoek 13 (fase 2/3) kregen 102 deelnemers van 18 jaar en ouder 1 dosis van Comirnaty Omicron KP.2 en werden gedurende een mediane periode van 6,3 maanden gevolgd.

Het veiligheidsprofiel van Comirnaty Omicron KP.2 was vergelijkbaar met het algemene veiligheidsprofiel van Comirnaty. De meest frequent voorkomende bijwerkingen bij deelnemers waren injectieplaatspijn (> 50%), vermoeidheid (> 40%), hoofdpijn en myalgie (> 20%).

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

Bijwerkingen die zijn waargenomen tijdens klinische onderzoeken en bij ervaring na toekenning van de handelsvergunning 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 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[b], pruritus, urticaria[c], angio-oedeem[c])
	Niet bekend	Anafylaxie
Voedings- en stofwisselings-stoornissen	Soms	Verminderde eetlust[d]
Psychische stoornissen	Zeer vaak	Prikkelbaarheid[e]
	Soms	Insomnia
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Hoofdpijn; sufheid[e]
	Soms	Duizeligheid[g]; lethargie
	Zelden	Acute perifere gelaatsparalyse[f]
	Niet bekend	Paresthesie[g]; hypo-esthesie[g]
Hartaandoeningen	Zeer zelden	Myocarditis[g]; pericarditis[g]
Maagdarmstelselaandoeningen	Zeer vaak	Diarree[g]
	Vaak	Nausea; braken[g,m]
Huid- en onderhuidaandoeningen	Soms	Hyperhidrose; nachtzweten
	Niet bekend	Erythema multiforme[g]
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Zeer vaak	Artralgie; myalgie
	Soms	Pijn in extremiteit[h]
Voortplantings-stelsel- en borstaandoeningen	Niet bekend	Hevige menstruele bloedingen[l]
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Injectieplaatspijn[h]; injectieplaatsgevoeligheid[e]; vermoeid-heid; koude rillingen; pyrexie[i]; zwelling van injectieplaats
	Vaak	Injectieplaatsroodheid[k]
	Soms	Asthenie; malaise; injectieplaats-pruritus
	Niet bekend	Uitgebreide zwelling van de gevaccineerde ledemaat[g]; zwelling van het gezicht[j]

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 rash was 'vaak' bij deelnemers van 6 tot en met 23 maanden.
c. De frequentiecategorie voor urticaria en angio-oedeem was 'zelden'.
d. De frequentiecategorie voor verminderde eetlust was 'zeer vaak' bij deelnemers van 6 tot en met 23 maanden.
e. Prikkelbaarheid, injectieplaatsgevoeligheid en sufheid betreffen deelnemers van 6 tot en met 23 maanden.
f. 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.
g. Bijwerkingen vastgesteld na verlening van de handelsvergunning.
h. Verwijst naar de gevaccineerde arm.
i. Een hogere frequentie van pyrexie is waargenomen na de tweede dosis in vergelijking met de eerste dosis.
j. In de postmarketingfase is melding gemaakt van zwelling van het gezicht bij personen die het vaccin toegediend kregen die eerder huidvullers ('fillers') hebben gebruikt.
k. Injectieplaatsroodheid kwam met een hogere frequentie (zeer vaak) voor bij deelnemers van 6 maanden tot en met 11 jaar en bij immuungecompromitteerde deelnemers van 2 jaar en ouder.
l. De meeste gevallen bleken niet ernstig en tijdelijk van aard te zijn.
m. De frequentiecategorie voor braken was 'zeer vaak' bij zwangere vrouwen van 18 jaar en ouder en bij immuungecompromitteerde deelnemers van 2 tot en met 18 jaar.

Bijzondere populaties

Zuigelingen geboren bij zwangere deelnemers – na 2 doses van Comirnaty
Onderzoek C4591015 (onderzoek 9), een placebogecontroleerd fase 2/3-onderzoek, evalueerde in totaal 346 zwangere deelnemers die Comirnaty (n = 173) of placebo (n = 173) kregen. Zuigelingen (Comirnaty n = 167 of placebo n = 168) werden geëvalueerd tot 6 maanden. Er werden geen veiligheidskwesties vastgesteld die konden worden toegeschreven aan vaccinatie van de moeder met Comirnaty.

Immuungecompromitteerde deelnemers (volwassenen en kinderen)
In onderzoek C4591024 (onderzoek 10) kregen in totaal 124 immuungecompromitteerde deelnemers van 2 jaar en ouder Comirnaty (zie rubriek 5.1).

Veiligheid bij gelijktijdige toediening van vaccins

Gelijktijdige toediening met seizoensinfluenzavaccin
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).

Gelijktijdige toediening met pneumokokkenconjugaatvaccin
In onderzoek 11 (B7471026), een fase 3-onderzoek, werden deelnemers van 65 jaar en ouder die een boosterdosis van Comirnaty gelijktijdig toegediend kregen met een 20-valent pneumokokkenconjugaatvaccin (20vPNC) (n=187) vergeleken met deelnemers die alleen Comirnaty kregen (n=185).

Gelijktijdige toediening met een niet-geadjuveerd recombinant eiwitvaccin tegen RSV of met een niet-geadjuveerd recombinant eiwitvaccin tegen RSV en een hooggedoseerd influenzavaccin
In onderzoek 12 (C5481001), een fase 1/2-onderzoek, werden deelnemers van 65 jaar en ouder die Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 en een RSV-vaccin gelijktijdig toegediend kregen in één arm plus een hooggedoseerd quadrivalent influenzavaccin (QIV) (n=158) of placebo (n=157) in de andere arm vergeleken met deelnemers die de afzonderlijke vaccins kregen met placebo.

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

In klinische onderzoeken en bij ervaring na verlening van de handelsvergunning zijn er meldingen gedaan van hogere dan de aanbevolen doses Comirnaty. In het algemeen waren de bij overdosering gemelde bijwerkingen vergelijkbaar met het bekende bijwerkingenprofiel van Comirnaty.

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 6 tot en met 23 maanden – na 2 doses van Comirnaty Omicron XBB1.5 bij personen die niet eerder een vaccin hadden gekregen
In een analyse van een subgroep van onderzoek 6 werden 367 deelnemers van 6 tot en met 23 maanden die 2 doses van Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mcg kregen, vergeleken met 234 deelnemers van 6 tot en met 23 maanden die drie dosis van 3 mcg van Comirnaty Omicron XBB.1.5 kregen. Bij deelnemers van 6 tot en met 23 maanden die 2 doses van Comirnaty 10 mcg kregen en deelnemers van 6 tot en met 23 maanden die 3 doses van Comirnaty 3 mcg kregen, waren respectievelijk 64,6% en 64,5% positief voor SARS-CoV-2 in de uitgangssituatie.

De primaire analyses voor immuunoverbrugging vergeleken de geometrisch gemiddelde titers (met GMR) en de percentages serologische respons bij de deelnemers die twee doses van 10 mcg kregen

met de deelnemers die drie doses van 3 mcg kregen. Aan de criteria voor immuunoverbrugging werd voldaan voor zowel de GMR als de percentages serologische respons (tabel 3).

Tabel 3. Geometrisch gemiddelde ratio en verschil in percentages van deelnemers met serologische respons – subonderzoek A van onderzoek 6, fase 2/3, deelnemers van groep 1 (1 maand na dosis 2) t.o.v. deelnemers van groep 3 (1 maand na dosis 3) – evalueerbare immunogeniciteitspopulatie

	Onderzoek 6 SSA groep 1 6 tot en met 23 maanden Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 10 mcg		**Onderzoek 6 SSA groep 3 6 tot en met 23 maanden Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 3 mcg**		**Onderzoek 6 SSA 6 tot en met 23 maanden Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 10 mcg / 3 mcg**	
Neutralisatietest voor SARS-CoV-2 Omicron XBB.1.5 - NT50 (titer)[a]	**n[b]**	**GMT[c] (95%-BI[c])**	**n[b]**	**GMT[c] (95%-BI[c])**	**GMR[d] (95%-BI[d])**	
Geometrisch gemiddelde 50% neutraliserende titer (GMT)	367	8.831,8 (7.785,3; 10.018,9)	234	6.026,8 (5.192,4; 6.995,2)	1,51 (1,25; 1,82)[e]	
Percentage serologische respons (%) voor 50% neutraliserende titer	**N[f]**	**n[g] (%) (95%-BI[h])**	**N[f]**	**n[g] (%) (95%-BI[h])**	**Verschil %[i]**	**(95%-BI[j])**
	352	335 (95,2) (92,4; 97,2)	224	211 (94,2) (90,3; 96,9)	1,28	(-2,69; 5,26)[k]

Afkortingen: 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.

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 meting van ≥ 4 × LLOQ na vaccinatie beschouwd als een serologische respons.

a. NT50 voor SARS-CoV-2 zijn bepaald met gebruikmaking van een gevalideerd testplatform met 384 wells (Omicron subvariant XBB.1.5).
b. n = aantal deelnemers met geldige en vastgestelde testresultaten voor de gespecificeerde test op 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 kleinste kwadraten-gemiddelden voor de test (groep 1 – groep 3) en de overeenkomstige BI's op basis van een model van lineaire regressie met logaritmisch getransformeerde neutraliserende titers bij de uitgangssituatie, infectiestatus na de uitgangssituatie en vaccingroep als covariabelen.
e. Niet-inferioriteit op basis van GMR wordt verklaard als de onderste grens van het 2-zijdige 95%-BI groter is dan 0,67 en de puntschatting van de GMR ≥ 0,8 is.
f. 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 waarden zijn de noemers voor de procentuele berekeningen.
g. n = aantal deelnemers met serologische respons voor de vermelde test op het vermelde tijdpunt voor bloedafname.
h. Exact 2-zijdig 95%-BI, gebaseerd op de Clopper-Pearson-methode.
i. Aangepast verschil in aantallen, gebaseerd op de Miettinen-Nurminen-methode, gestratificeerd volgens categorie van neutraliserende titer bij de uitgangssituatie (< mediaan, ≥ mediaan), uitgedrukt als een percentage (groep 1 – groep 3). De mediaan van neutraliserende titers bij de uitgangssituatie werd berekend op basis van de gebundelde gegevens in 2 vergelijkende groepen van alle deelnemers.
j. 2-zijdig 95%-BI, gebaseerd op de Miettinen-Nurminen-methode voor het verschil in aantallen, gestratificeerd volgens categorie van neutraliserende titer bij de uitgangssituatie (< mediaan, ≥ mediaan), uitgedrukt als een percentage.
k. Niet-inferioriteit gebaseerd op het verschil in percentage serologische respons wordt verklaard als de onderste grens van het 2-zijdige 95%-BI voor het verschil in percentages van deelnemers met serologische respons > -10% is.

Immunogeniciteit bij deelnemers van 6 tot en met 23 maanden – na 3 doses van Comirnaty en Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 bij personen die niet eerder een vaccin hadden gekregen
In een analyse van onderzoek 6 (fase 1) kregen 57 deelnemers van 6 tot en met 23 maanden in de evalueerbare immunogeniciteitspopulatie een reeks van 3 doses van Comirnaty Original/Omicron BA.4/BA.5 van 3 mcg (n=20), 6 mcg (n=19) of 10 mcg (n=18) toegediend in week 0, 3 en 11. Immunogeniciteitsgegevens na de initiële reeks van 3 doses van deze groepen werden op beschrijvende wijze vergeleken voor de referentiestam en Omicron BA.4/BA.5 met een historische vergelijkende groep waarbij deelnemers van 6 maanden tot en met 4 jaar 3 doses van Comirnaty Original, monovalent 3 mcg kregen met een vergelijkbaar schema.

Bij de deelnemers in de evalueerbare immunogeniciteitspopulatie waren de waargenomen GMT's tegen Omicron BA.4/BA.5 en de referentiestam doorgaans vergelijkbaar voor de 3 mcg, 6 mcg en 10 mcg 1 maand na dosis 2 en 1 maand na dosis 3. De deelnemers vertoonden hoge percentages serologische respons (≥ 92,9% tegen respectievelijk Omicron BA.4/BA.5 en de referentiestammen) voor de groepen van 3 mcg, 6 mcg of 10 mcg. Percentages serologische respons stegen met het dosisniveau, waarbij de hoogste percentages werden waargenomen in de groepen van 6 mcg en 10 mcg.

Immunogeniciteit bij deelnemers van 2 tot en met 4 jaar – na een enkele dosis van Comirnaty Omicron XBB.1.5 bij personen die niet eerder een vaccin hadden gekregen
In een analyse van een subgroep van onderzoek 6 werden 470 deelnemers van 2 tot en met 4 jaar die een enkele dosis van Comirnaty Omicron XBB.1.5 kregen, vergeleken met 234 deelnemers van 6 tot en met 23 maanden, zonder bewijs van SARS-CoV-2-infectie, die drie dosis van 3 mcg van Comirnaty Omicron XBB.1.5 kregen. Bij deelnemers van 2 tot en met 4 jaar die een enkele dosis van 10 mcg van Comirnaty kregen en deelnemers van 6 tot en met 23 maanden die drie doses van 3 mcg van Comirnaty kregen, waren respectievelijk 93,4% en 64,5% positief voor SARS-CoV-2 in de uitgangssituatie.

De primaire analyses voor immuunoverbrugging vergeleken de geometrisch gemiddelde titers (met GMR) en de percentages serologische respons bij de deelnemers van 2 tot en met 4 jaar die een enkele dosis van 10 mcg kregen met de deelnemers van 6 tot en met 23 maanden, zonder bewijs van SARS-CoV-2-infectie, die drie doses van 3 mcg kregen. Aan het criterium voor immuunoverbrugging werd voldaan voor de GMR, hoewel aan het statistische criterium voor percentage serologische respons (SRR) op marginale wijze niet werd voldaan. De onderste grens van het 2-zijdige 95%-BI voor het verschil in de percentages van deelnemers met serologische respons is < -10% (-11,92) (tabel 4.)

Tabel 4. Geometrisch gemiddelde ratio en verschil in percentages van deelnemers met serologische respons – subonderzoek A van onderzoek 6, fase 2/3, deelnemers van groep 4 (1 maand na dosis 1) t.o.v. deelnemers van groep 3 (1 maand na dosis 3) – evalueerbare immunogeniciteitspopulatie

	Onderzoek 6 SSA groep 4 2 tot en met 4 jaar Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 10 mcg		**Onderzoek 6 SSA groep 3 6 tot en met 23 maanden Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 3 mcg**		**Onderzoek 6 SSA 2 tot en met 4 jaar Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 10 mcg / 6 maanden tot en met 2 jaar Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 3 mcg**	
Neutralisatietest voor SARS-CoV-2 Omicron XBB.1.5 - NT50 (titer)[a]	**n[b]**	**GMT[c] (95%-BI[c])**	**n[b]**	**GMT[c] (95%-BI[c])**	**GMR[d] (95%-BI[d])**	
Geometrisch gemiddelde 50% neutraliserende titer (GMT)	470	6.620,0 (5.802,8; 7.552,3)	53	5.895,4 (4.671,2; 7.440,5)	1,12 (0,86; 1,47)[e]	
Percentage serologische respons (%) voor 50% neutraliserende titer	**N[f]**	**n[g] (%) (95%-BI[h])**	**N[f]**	**n[g] (%) (95%-BI[h])**	**Verschil %[i]**	**(95%-BI[j])**
	458	417 (91,0) (88,1; 93,5)	53	53 (100,0) (93,3; 100,0)	-8,95	(-11,92; -2,12)[k]

Afkortingen: 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.

Opmerking: Deelnemers van groep 3 die geen bewijs van eerdere SARS-CoV-2-infectie hadden tot 1 maand na dosis 3, werden gedefinieerd negatief te zijn voor N-bindende antistof [serum] bij het bezoek van dosis 1 en het bezoek 1 maand na dosis 3; een negatief resultaat te hebben voor NAAT [neusswab] bij de bezoeken van dosis 1, dosis 2 en dosis 3, en bij ieder ongepland bezoek tot 1 maand na de bloedafname na dosis 3; en hadden geen medische voorgeschiedenis van COVID-19.

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 meting van ≥ 4 × LLOQ na vaccinatie beschouwd als een serologische respons.

a. NT50 voor SARS-CoV-2 zijn bepaald met gebruikmaking van een gevalideerd testplatform met 384 wells (Omicron subvariant XBB.1.5).
b. n = aantal deelnemers met geldige en vastgestelde testresultaten voor de gespecificeerde test op 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 gemiddelde verschil van de logaritmen van de titers (groep 4: 2 tot en met 4 jaar – groep 3: 6 tot en met 23 maanden) en de overeenkomstige BI's (gebaseerd op de t-distributie van Student).
e. Niet-inferioriteit op basis van GMR wordt verklaard als de onderste grens van het 2-zijdige 95%-BI groter is dan 0,67 en de puntschatting van de GMR ≥ 0,8 is.
f. 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 waarden zijn de noemers voor de procentuele berekeningen.
g. n = aantal deelnemers met serologische respons voor de vermelde test op het vermelde tijdpunt voor bloedafname.
h. Exact 2-zijdig BI, gebaseerd op de Clopper-Pearson-methode.
i. Verschil in aantallen, uitgedrukt als een percentage (groep 4; 2 tot en met 4 jaar – groep 3: 6 tot en met 23 maanden).
j. 2-zijdig 95%-BI, gebaseerd op de Miettinen-Nurminen-methode voor het verschil in aantallen, uitgedrukt als een percentage.

k. Niet-inferioriteit gebaseerd op het verschil in percentage serologische respons wordt verklaard als de onderste grens van het 2-zijdige 95%-BI voor het verschil in percentages van deelnemers met serologische respons > -10% is.

Immunogeniciteit bij deelnemers van 5 tot en met 11 jaar – na een enkele dosis van Comirnaty Omicron XBB.1.5
In een analyse van een subgroep van onderzoek 6 werden 302 deelnemers die een enkele dosis van 10 mcg van Comirnaty XBB.1.5 kregen bij deelnemers van 5 tot en met 11 jaar die niet eerder een COVID-19-vaccin hadden gekregen, vergeleken met deelnemers van 12 tot en met 82 jaar die wel eerder een COVID-19-vaccin hadden gekregen en die een enkele dosis van 30 mcg van Comirnaty XBB.1.5 in een subgroep van onderzoek 13 (subonderzoek A) kregen. Bij deelnemers van 5 tot en met 11 jaar die niet eerder een COVID-19-vaccin hadden gekregen en die een enkele dosis van Comirnaty 10 mcg kregen en deelnemers van 12 tot en met 82 jaar die wel eerder een COVID-19-vaccin hadden gekregen en die een enkele dosis van 30 mcg van Comirnaty kregen, waren respectievelijk 98,9% en 99,3% positief voor SARS-CoV-2 bij de uitgangssituatie.

De primaire analyses voor immuunoverbrugging vergeleken de geometrisch gemiddelde titers (met een GMR) en de percentages serologische respons (gedefinieerd als het bereiken van ten minste een 4-voudige stijging ten opzichte van de uitgangssituatie) bij de deelnemers van 5 tot en met 11 jaar die niet eerder een vaccin hadden gekregen met de deelnemers van 12 jaar en ouder die wel eerder een COVID-19-vaccin hadden gekregen. Aan de criteria voor immuunoverbrugging werd voldaan voor zowel de GMR als de percentages serologische respons (tabel 5).

Tabel 5. Geometrisch gemiddelde ratio en verschil in percentages van deelnemers met serologische respons – deelnemers van subonderzoek E van onderzoek 6 t.o.v. deelnemers van subonderzoek A van onderzoek 13, 1 maand na toediening van het onderzoeksvaccin – evalueerbare immunogeniciteitspopulatie

	Onderzoek 6 SSE 5 tot en met 11 jaar Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 10 mcg		**Onderzoek 13 SSA ≥ 12 jaar Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 30 mcg**		**Onderzoek 6 SSE 5 tot en met 11 jaar Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 10 mcg / onderzoek 13 SSA ≥ 12 jaar Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 30 mcg**	
Neutralisatietest voor SARS-CoV-2 Omicron XBB.1.5 - NT50 (titer)[a]	**n[b]**	**GMT[c] (95%-BI[c])**	**n[b]**	**GMT[c] (95%-BI[c])**	**GMR[d] (95%-BI[d])**	
Geometrisch gemiddelde 50% neutraliserende titer (GMT)	285	5.930,5 (5.283,8; 6.656,4)	302	4.006,4 (3.438,3; 4.668,4)	1,81 (1,51; 2,16)[e]	
Percentage serologische respons (%) voor 50% neutraliserende titer	**N[f]**	**n[g] (%) (95%-BI[h])**	**N[f]**	**n[g] (%) (95%-BI[h])**	**Verschil %[i]**	**(95%-BI[j])**
	285	253 (88,8) (84,5; 92,2)	300	231 (77,0) (71,8; 81,6)	8,97	(3,91; 14,02)[k]

Afkortingen: 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.
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 meting van ≥ 4 × LLOQ na vaccinatie beschouwd als een serologische respons.

a. NT50 voor SARS-CoV-2 zijn bepaald met gebruikmaking van een gevalideerd testplatform met 384 wells (Omicron subvariant XBB.1.5).
b. n = aantal deelnemers met geldige en vastgestelde testresultaten voor de gespecificeerde test op 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 kleinste kwadraten-gemiddelden voor de test (onderzoek 6: 5 tot en met 11 jaar – onderzoek 13: 12 jaar en ouder) en de overeenkomstige BI's op basis van een model van lineaire regressie met logaritmisch getransformeerde neutraliserende titers bij de uitgangssituatie, infectiestatus na de uitgangssituatie en vaccingroep als covariabelen.
e. Immuunoverbrugging 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.
f. 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 waarden zijn de noemers voor de procentuele berekeningen.
g. n = aantal deelnemers met serologische respons voor de vermelde test op het vermelde tijdpunt voor bloedafname.
h. Exact 2-zijdig 95%-BI, gebaseerd op de Clopper-Pearson-methode.
i. Aangepast verschil in aantallen, gebaseerd op de Miettinen-Nurminen-methode, gestratificeerd volgens categorie van neutraliserende titer bij de uitgangssituatie (< mediaan, ≥ mediaan), uitgedrukt als een percentage (onderzoek 6: 5 tot en met 11 jaar – onderzoek 13: 12 jaar en ouder). De mediaan van neutraliserende titers bij de uitgangssituatie werd berekend op basis van de gebundelde gegevens in 2 vergelijkende groepen.
j. 2-zijdig 95%-BI gebaseerd op de Miettinen-Nurminen-methode voor het verschil in aantallen, gestratificeerd volgens categorie van neutraliserende titer bij de uitgangssituatie (< mediaan, ≥ mediaan), uitgedrukt als een percentage.
k. Immuunoverbrugging wordt verklaard als de onderste grens van het 2-zijdige 95%-BI voor het aangepaste verschil in percentage van deelnemers met 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 de boosterdosis (vierde dosis) met Comirnaty en Comirnaty Original/Omicron BA.4-5
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 6 gegeven.

Tabel 6. 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 die niet eerder een vaccin hadden gekregen – na een enkele dosis van Comirnaty Omicron XBB.1.5

In een analyse van een subgroep van onderzoek 13 werden 302 deelnemers van 12 jaar en ouder die nog geen vaccin hadden gekregen, die bij de uitgangssituatie beschouwd werden positief te zijn voor SARS-CoV-2 en die 1 dosis van Comirnaty Omicron XBB.1.5 kregen, vergeleken met deelnemers die Comirnaty Omicron XBB.1.5 kregen na ten minste 3 doses van een mRNA-COVID-19-vaccin. De evalueerbare immunogeniciteitspopulatie die niet eerder een vaccin had gekregen, had een mediane leeftijd van 36,0 jaar en bestond voor 62,6% uit witte en 50,7% hispanic/latino deelnemers. De evalueerbare immunogeniciteitspopulatie die eerder een vaccin had gekregen (n=296), had een mediane leeftijd van 55 jaar en bestond voor 79,4% uit witte en 18,6% hispanic/latino deelnemers.

Neutraliserende titers tegen Omicron XBB.1.5 stegen vanaf de uitgangssituatie tot 1 maand na onderzoeksvaccinatie en waren groter bij deelnemers die Comirnaty Omicron XBB.1.5 als een enkele dosis kregen in vergelijking met deelnemers die Comirnaty Omicron XBB.1.5 kregen na ten minste 3 doses van een mRNA-COVID-19-vaccin. Aan niet-inferioriteit werd voldaan met betrekking tot de geometrisch gemiddelde ratio (GMR) van neutraliserende titers voor Omicron XBB.1.5 en het verschil in serologische respons tegen de XBB.1.5-stam bij deelnemers die niet eerder een vaccin hadden gekregen in vergelijking met deelnemers die Comirnaty Omicron XBB.1.5 kregen na ten minste 3 doses van een mRNA-COVID-19-vaccin (tabel 7).

Tabel 7. Geometrisch gemiddelde ratio en verschil in percentages van deelnemers met serologische respons – die niet eerder een vaccin hebben gekregen en subgroep die een vaccin had gekregen van onderzoek 13 – evalueerbare immunogeniciteitspopulatie

		Vaccingroep (zoals toegewezen)				Vergelijkende groep	
		Niet eerder gevaccineerd met Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 mcg		Eerder gevaccineerd met Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 mcg		Niet eerder gevaccineerd met Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 mcg/ eerder gevaccineerd met Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 mcg	
Neutralisatietest voor SARS-CoV-2 Omicron XBB.1.5 - NT50 (titer)[e]	**Tijdpunt voor bloedafname[a]**	**n[b]**	**GMT[c] (95%-BI[c])**	**n[b]**	**GMT[c] (95%-BI[c])**	**GMR[d] (95%-BI[d])**	
Geometrisch gemiddelde 50% neutraliserende titer (GMT)	1 maand	299	4.373,4 (3.757,1; 5.090,9)	296	2.915,7 (2.462,4; 3.452,5)	1,93 (1,52; 2,44)[f]	
	Tijdpunt voor bloedafname[a]	**N[g]**	**n[h] (%) (95%-BI[i])**	**N[g]**	**n[h] (%) (95%-BI[i])**	**Verschil %[j]**	**(95%-BI[k])**
Percentage serologische respons (%) voor 50% neutraliserende titer	1 maand	298	253 (84,9) (80,3; 88,8)	295	218 (73,9) (68,5; 78,8)	7,31	(1,34; 13,28)[l]

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 op zowel het tijdpunt vóór vaccinatie als 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 de overeenkomstige 2-zijdige 95%-BI's zijn berekend door middel van machtsverheffing van het verschil van kleinste kwadraten-gemiddelden en de overeenkomstige BI's op basis van een model van lineaire regressie met testresultaten in de uitgangssituatie (logschaal), leeftijd en vaccingroep als covariabelen.
e. NT50 voor SARS-CoV-2 zijn bepaald met gebruikmaking van een gevalideerd testplatform met 384 wells (Omicron subvariant XBB.1.5).
f. Niet-inferioriteit wordt verklaard als de onderste grens van het 2-zijdig 95%-BI voor de GMR groter is dan 0,67.
g. 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 waarden zijn de noemers voor de procentuele berekeningen.
h. n = aantal deelnemers met serologische respons voor de vermelde test op het vermelde tijdpunt voor bloedafname.
i. Exact 2-zijdig BI, gebaseerd op de Clopper-Pearson-methode.
j. Verschil in aantallen, uitgedrukt in procenten.
k. 2-zijdig BI gebaseerd op de Miettinen-Nurminen-methode, gestratificeerd volgens categorie van neutraliserende titer bij de uitgangssituatie (< mediaan, ≥ mediaan) en leeftijdsgroep (< mediaan, ≥ mediaan). De mediaan van neutraliserende titers bij de uitgangssituatie en de mediane leeftijd werden berekend op basis van de gebundelde gegevens in 2 vergelijkende groepen.
l. 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.

Immunogeniciteit bij deelnemers van 12 jaar en ouder – na een enkele dosis van Comirnaty Omicron KP.2

In een analyse van een subgroep van onderzoek 13 werden 100 deelnemers van 18 jaar en ouder die 1 dosis van Comirnaty Omicron KP.2 kregen, vergeleken met 194 deelnemers die 1 dosis van Comirnaty Omicron JN.1 kregen. De evalueerbare immunogeniciteitspopulatie die Comirnaty Omicron KP.2 kreeg, had een mediane leeftijd van 55,0 jaar en bestond voor 75,0% uit witte en 15,0% hispanic/latino deelnemers, 91,0% was bij de uitgangssituatie positief voor SARS-CoV-2 en 90,0% had eerder een COVID-19-vaccin gekregen.

Neutraliserende titers en serologische respons tegen Omicron KP.2 en Omicron JN.1 bij deelnemers die Comirnaty Omicron KP.2 of Comirnaty Omicron JN.1 kregen, worden gegeven in tabel 8.

Tabel 8. Geometrisch gemiddelde titers en percentage deelnemers die serologische respons bereiken – Comirnaty KP.2 of Comirnaty JN.1 – deelnemers van 18 jaar en ouder – evalueerbare immunogeniciteitspopulatie

		Comirnaty Omicron KP.2 30 mcg		Comirnaty Omicron JN.1 30 mcg	
Geometrisch gemiddelde voor 50% neutraliserende titer (GMT)	**Tijdpunt voor bloedafname[a]**	**n[b]**	**GMT[c] (95%-BI[c])**	**n[b]**	**GMT[c] (95%-BI[c])**
Neutralisatietest voor SARS-CoV-2 – Omicron KP.2 – NT50 (titer)[d]	Vóór vaccinatie	99	207,6 (150,0; 287,4)	194	78,3 (64,2; 95,6)
	1 maand	100	2.256,5 (1.660,2; 3.067,0)	194	873,3 (706,1; 1.080,2)
Neutralisatietest voor SARS-CoV-2 – Omicron JN.1 – NT50 (titer)[e]	Vóór vaccinatie	100	492,5 (359,8; 674,0)	194	185,1 (148,1; 231,4)
	1 maand	100	4.319,5 (3.280,7; 5.687,2)	194	2.088,6 (1.743,9; 2.501,5)
Percentage serologische respons voor 50% neutraliserende titer	**Tijdpunt voor bloedafname[a]**	**N[f]**	**n[g] (%) (95%-BI[h])**	**N[b]**	**n[g] (%) (95%-BI[h])**
Neutralisatietest voor SARS-CoV-2 – Omicron KP.2 – NT50 (titer)[d]	1 maand	99	76 (76,8) (67,2; 84,7)	194	130 (67,0) (59,9; 73,6)
Neutralisatietest voor SARS-CoV-2 – Omicron JN.1 – NT50 (titer)[e]	1 maand	100	64 (64,0) (53,8; 73,4)	194	137 (70,6) (63,7; 76,9)

Afkortingen: 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 op 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 (Omicron subvariant KP.2).
e. NT50 voor SARS-CoV-2 zijn bepaald met gebruikmaking van een gevalideerd testplatform met 384 wells (Omicron subvariant JN.1).
f. 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 waarden zijn de noemers voor de procentuele berekeningen.
g. n = aantal deelnemers met serologische respons voor de vermelde test op het vermelde tijdpunt voor bloedafname.
h. Exact 2-zijdig BI, gebaseerd op de Clopper-Pearson-methode.

Immunogeniciteit bij deelnemers van 12 jaar en ouder– na een enkele dosis van Comirnaty Omicron JN.1

In een analyse van een subgroep van onderzoek 13 werden 212 deelnemers van 12 jaar en ouder die 1 dosis van Comirnaty Omicron JN.1 kregen, vergeleken met 200 deelnemers die Comirnaty Omicron XBB.1.5 kregen na ten minste 3 doses van een mRNA-COVID-19-vaccin. De evalueerbare immunogeniciteitspopulatie die Comirnaty Omicron JN.1 kreeg, had een mediane leeftijd van 54,5 jaar en bestond voor 69,3% uit witte en 23,1% hispanic/latino deelnemers, 87,3% was bij de uitgangssituatie positief voor SARS-CoV-2 en 89,2% had eerder een COVID-19-vaccin gekregen.

Neutraliserende titers en serologische respons tegen Omicron JN.1 of Omicron XBB.1.5 bij deelnemers die Comirnaty Omicron JN.1 of Comirnaty Omicron XBB.1.5 kregen, worden gegeven in tabel 9.

Tabel 9. Geometrisch gemiddelde titers en percentage deelnemers die serologische respons bereiken – Comirnaty JN.1 of Comirnaty XBB.1.5 – deelnemers van 12 jaar en ouder – evalueerbare immunogeniciteitspopulatie

		Comirnaty Omicron JN.1 30 mcg		Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 mcg	
Geometrisch gemiddelde voor 50% neutraliserende titer (GMT)	**Tijdpunt voor bloedafname[a]**	**n[b]**	**GMT[c] (95%-BI[c])**	**n[b]**	**GMT[c] (95%-BI[c])**
Neutralisatietest voor SARS-CoV-2 – Omicron JN.1 - NT50 (titer)[d]	Vóór vaccinatie	211	190,4 (153,6; 235,9)	198	155,5 (126,6; 190,8)
	1 maand	212	2.203,3 (1.855,7; 2.616,0)	199	1.133,8 (950,7; 1.352,2)
Neutralisatietest voor SARS-CoV-2 – Omicron XBB.1.5 – NT50 (titer)[e]	Vóór vaccinatie	212	290,3 (233,0; 361,6)	200	219,2 (177,5; 270,7)
	1 maand	212	2.364,4 (1.917,4; 2.915,6)	200	2.848,1 (2.341,9; 3.463,8)
Percentage serologische respons voor 50% neutraliserende titer	**Tijdpunt voor bloedafname[a]**	**N[f]**	**n[g] (%) (95%-BI[h])**	**N[b]**	**n[g] (%) (95%-BI[h])**
Neutralisatietest voor SARS-CoV-2 – Omicron JN.1 - NT50 (titer)[d]	1 maand	211	149 (70,6) (64,0; 76,7)	197	129 (65,5) (58,4; 72,1)
Neutralisatietest voor SARS-CoV-2 – Omicron XBB.1.5 – NT50 (titer)[e]	1 maand	212	128 (60,4) (53,5; 67,0)	200	164 (82,0) (76,0; 87,1)

Afkortingen: 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 op 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 (Omicron subvariant JN.1).
e. NT50 voor SARS-CoV-2 zijn bepaald met gebruikmaking van een gevalideerd testplatform met 384 wells (Omicron subvariant XBB.1.5).
f. 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 waarden zijn de noemers voor de procentuele berekeningen.
g. n = aantal deelnemers met serologische respons voor de vermelde test op het vermelde tijdpunt voor bloedafname.
h. Exact 2-zijdig BI, gebaseerd op de Clopper-Pearson-methode.

Aanvankelijk goedgekeurd vaccin van 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 10.

Tabel 10. 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 11.

Tabel 11. 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 12), 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 12. 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 13. 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 13. 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 14.

Tabel 14. 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%.

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 15. 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 15. 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 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 16.

Tabel 16. 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 van 3 mcg 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 17.

Tabel 17. 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 N[a] = 873 Gevallen n1[b] Bewakingsperiode[c] (n2[d])**	**Placebo N[a] = 381 Gevallen n1[b] Bewakingsperiode[c] (n2[d])**	**Werkzaamheid van vaccin % (95%-BI[e])**
6 maanden tot en met 4 jaar[e]	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 18).

Tabel 18. 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.

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.

<u>Immunogeniciteit bij zwangere deelnemers en zuigelingen geboren bij zwangere deelnemers – na 2 doses met Comirnaty</u>

Onderzoek 9 is een multinationaal, placebogecontroleerd, waarnemergeblindeerd fase 2/3-onderzoek waarin zwangere deelnemers van 18 jaar en ouder werden opgenomen voor toediening van 2 doses

Comirnaty (n = 173) of placebo (n = 173). Zwangere deelnemers kregen dosis 1 van Comirnaty na een zwangerschapsduur van 24 tot 34 weken en de meerderheid (90,2%) kreeg de tweede dosis 19 tot 23 dagen na dosis 1.

Een beschrijvende immunogeniciteitsanalyse werd uitgevoerd bij zwangere deelnemers die Comirnaty kregen in onderzoek 9, die vergeleken werden met een vergelijkende subgroep van vrouwelijke deelnemers van onderzoek 2 die niet zwanger waren. Bij de analyse werd de ratio van neutraliserende GMT (GMR) 1 maand na dosis 2 geëvalueerd. De evalueerbare immunogeniciteitspopulatie die Comirnaty kreeg in de groep met zwangere deelnemers in onderzoek 9 (n = 111) en bij deelnemers in onderzoek 2 die niet zwanger waren (n = 114) had een mediane leeftijd van 30 jaar (bereik: 18 tot 44 jaar) en bestond uit respectievelijk 37,8% en 3,5% met een positieve SARS-CoV-2-status bij de uitgangssituatie.

Bij de deelnemers zonder bewijs van eerdere infectie met SARS-CoV-2 tot 1 maand na dosis 2 was de waargenomen 50% neutraliserende GMT voor SARS-CoV-2 1 maand na dosis 2 lager bij de zwangere deelnemers (onderzoek 9) in vergelijking met de vrouwelijke deelnemers die niet zwanger waren (onderzoek 2) (de ratio van de GMT [GMR] was 0,67 [95%-BI: 0,50; 0,90]).

Bij de deelnemers met of zonder bewijs van eerder infectie met SARS-CoV-2 tot 1 maand na dosis 2 was de voor model aangepaste GMT 1 maand na dosis 2 vergelijkbaar bij de zwangere deelnemers bij vergelijking met vrouwelijke deelnemers die niet zwanger waren (de voor model aangepaste ratio van de GMT [GMR] was 0,95 [95%-BI: 0,69; 1,30]). De voor model aangepaste GMT en GMR werden berekend op basis van een regressiemodel met aanpassing voor de leeftijd en neutraliserende titers bij de uitgangssituatie.

Immunogeniciteit bij immuungecompromitteerde deelnemers (volwassenen en kinderen)
Onderzoek 10 is een open-label fase 2b-onderzoek (n = 124) waarin immuungecompromitteerde deelnemers van 2 tot < 18 jaar werden opgenomen, die een behandeling met een immunomodulator kregen, of die een transplantatie van een solide orgaan ondergingen (binnen de voorafgaande 3 maanden) en immunosuppressie krijgen, of die ten minste 6 maanden vóór de inschrijving een beenmerg- of stamceltransplantatie hebben ondergaan, en bij immuungecompromitteerde deelnemers van 18 jaar en ouder die worden behandeld voor niet-kleincellige longkanker (NSCLC) of chronische lymfatische leukemie (CLL), die hemodialyse krijgen voor een secundaire tot terminale nieraandoening, of die behandeling met een immunomodulator krijgen voor een auto-immune inflammatoire aandoening. Deelnemers kregen 4 voor de leeftijd aangepaste doses van Comirnaty (3 mcg, 10 mcg of 30 mcg); de eerste 2 doses met een tussenperiode van 21 dagen, waarbij de derde dosis 28 dagen na de tweede dosis werd gegeven, gevolgd door een vierde dosis 3 tot 6 maanden na dosis 3.

De analyse van de immunogeniciteitsgegevens 1 maand na dosis 3 (26 deelnemers van 2 tot < 5 jaar, 56 deelnemers van 5 tot < 12 jaar, 11 deelnemers van 12 tot < 18 jaar en 4 deelnemers van ≥ 18 jaar) en 1 maand na dosis 4 (16 deelnemers van 2 tot < 5 jaar, 31 deelnemers van 5 tot < 12 jaar, 6 deelnemers van 12 tot < 18 jaar en 4 deelnemers van ≥ 18 jaar) bij de evalueerbare immunogeniciteitspopulatie zonder bewijs van eerdere infectie toonde aan dat het vaccin leidde tot een immuunrespons. Er werd waargenomen dat de GMT's 1 maand na dosis 3 aanzienlijk hoger waren, dat ze 1 maand na dosis 4 verder stegen en 6 maanden na dosis 4 hoog bleven in vergelijking met de waarden die voorafgaand aan de onderzoeksvaccinatie werden waargenomen voor alle leeftijdsgroepen en ziektegerelateerde subgroepen.

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 in een of meerdere subgroepen van 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

De houdbaarheid en bewaarcondities zijn verschillend voor ongeopende bevroren injectieflacons en injectieflacons van alleen gekoelde bewaring:

- Voor bevroren injectieflacons wordt 'EXP bij -90 °C tot -60 °C' erop gedrukt.
- Voor injectieflacons van alleen gekoelde bewaring wordt 'EXP bij 2 °C tot 8 °C' erop gedrukt.

De van toepassing zijnde houdbaarheid en bewaarcondities moeten worden bevestigd.

Bevroren injectieflacons
Injectieflacons voor eenmalige en meervoudige dosering
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 voor eerder bevroren injectieflacons 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.

Injectieflacons van alleen gekoelde bewaring
Injectieflacons voor meervoudige dosering
Het vaccin wordt bij 2 °C tot 8 °C (alleen gekoeld) ontvangen en bewaard.
12 maanden indien bewaard bij 2 °C tot 8 °C.

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.

Glazen voorgevulde spuiten

Het vaccin wordt bij 2 °C tot 8 °C (alleen gekoeld) ontvangen en bewaard.
12 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

Bevroren injectieflacons

Bevroren injectieflacons voor eenmalige dosering en bevroren injectieflacons voor meervoudige dosering in de vriezer bewaren bij -90 °C tot -60 °C.

Injectieflacons en glazen voorgevulde spuiten van alleen gekoelde bewaring

Injectieflacons en glazen voorgevulde spuiten van alleen gekoelde bewaring 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

Tabel 19. Aard en inhoud van de verpakking van Comirnaty KP.2

Productpresentatie	**Inhoud**	**Verpakking**	**Dosis (doses) per container (zie rubriek 4.2 en 6.6)**	**Verpakkings-grootten**
Comirnaty KP.2 30 microgram/dosis dispersie voor injectie	Geleverd in een heldere injectieflacon van 2 ml (type I-glas) met een stop (synthetisch broombutylrubber) en een grijze plastic flip-offdop met aluminium verzegeling.	Injectieflacon voor eenmalige dosering (grijze dop)	1 dosis van 0,3 ml	10 injectieflacons
		Injectieflacon voor meervoudige dosering (2,25 ml) (grijze dop)	6 doses van 0,3 ml	10 injectieflacons
Comirnaty KP.2 30 microgram/dosis dispersie voor injectie in een voorgevulde spuit	Geleverd in een voorgevulde spuit voor eenmalig gebruik met een zuigerstop (synthetisch broombutylrubber) en een tipdop (synthetisch broombutylrubber) zonder naald.	Spuit van type I-glas	1 dosis van 0,3 ml	10 voorgevulde spuiten
Comirnaty KP.2 10 microgram/dosis dispersie voor injectie	Geleverd in een heldere injectieflacon van 2 ml (type I-glas) met een stop (synthetisch broombutylrubber) en een blauwe plastic flip-offdop met aluminium verzegeling.	Injectieflacon voor eenmalige dosering (blauwe dop)	1 dosis van 0,3 ml	10 injectieflacons
		Injectieflacon voor meervoudige dosering (2,25 ml) (blauwe dop)	6 doses van 0,3 ml	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 KP.2 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 ofwel:
  - een **grijze plastic dop** heeft en of de **productnaam Comirnaty KP.2 30 microgram/dosis dispersie voor injectie** is (volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder), of
  - een **blauwe plastic dop** heeft en of de **productnaam Comirnaty KP.2**

10 microgram/dosis dispersie voor injectie is (kinderen van 6 maanden 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.

Bevroren injectieflacons

- 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.

Injectieflacons van alleen gekoelde bewaring

- Ongeopende injectieflacons worden bewaard bij 2 °C tot 8 °C; de gedrukte uiterste houdbaarheidsdatum (EXP) mag niet worden overschreden.
- Vóór gebruik kan de ongeopende injectieflacon maximaal 12 uur bij een temperatuur tot 30 °C worden bewaard en 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 dispersie witte of gebroken witte, ondoorzichtige, amorfe deeltjes bevatten.
- Na het mengen moet het vaccin het volgende zijn:
  - **Grijze dop:** witte tot gebroken witte dispersie waarin geen deeltjes zichtbaar zijn.
  - **Blauwe dop:** heldere tot enigszins melkachtige dispersie 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 KP.2 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.

Instructies die van toepassing zijn op 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

Tabel 20. Nummers van de vergunning voor het in de handel brengen van Comirnaty KP.2

Productpresentatie	**Verpakking**	**Nummer van de vergunning voor het in de handel brengen**
Comirnaty KP.2 30 microgram/dosis dispersie voor injectie	Injectieflacons voor eenmalige dosering (bevroren)	EU/1/20/1528/037
	Injectieflacons voor meervoudige dosering (bevroren)	EU/1/20/1528/038
	Injectieflacons voor meervoudige dosering (alleen gekoelde bewaring)	EU/1/20/1528/044
Comirnaty KP.2 30 microgram/dosis dispersie voor injectie in een voorgevulde spuit	Glazen voorgevulde spuiten	EU/1/20/1528/039
Comirnaty KP.2 10 microgram/dosis dispersie voor injectie	Injectieflacons voor eenmalige dosering	EU/1/20/1528/040
	Injectieflacons voor meervoudige dosering	EU/1/20/1528/041

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 LP.8.1 30 microgram/dosis dispersie voor injectie
Comirnaty LP.8.1 30 microgram/dosis dispersie voor injectie in een voorgevulde spuit
Comirnaty LP.8.1 10 microgram/dosis dispersie voor injectie
COVID-19-mRNA-vaccin

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Niet verdunnen vóór gebruik.

Tabel 1. Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling van Comirnaty LP.8.1

Productpresentatie	**Container**	**Dosis (doses) per container (zie rubriek 4.2 en 6.6)**	**Inhoud per dosis**
Comirnaty LP.8.1 30 microgram/dosis dispersie voor injectie	Injectieflacon voor meervoudige dosering (2,25 ml) (grijze dop)	6 doses van 0,3 ml	Eén dosis (0,3 ml) bevat 30 microgram mRNA dat codeert voor LP.8.1, een COVID-19-mRNA-vaccin (nucleoside-gemodificeerd, ingebed in lipidenanodeeltjes).
Comirnaty LP.8.1 30 microgram/dosis dispersie voor injectie in een voorgevulde spuit	Voorgevulde spuit	1 dosis van 0,3 ml	
Comirnaty LP.8.1 10 microgram/dosis dispersie voor injectie	Injectieflacon voor eenmalige dosering (blauwe dop)	1 dosis van 0,3 ml	Eén dosis (0,3 ml) bevat 10 microgram mRNA dat codeert voor LP.8.1, een COVID-19-mRNA-vaccin (nucleoside-gemodificeerd, ingebed in lipidenanodeeltjes).
	Injectieflacon voor meervoudige dosering (2,25 ml) (blauwe dop)	6 doses van 0,3 ml	

Het mRNA dat codeert voor LP.8.1 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 LP.8.1) coderen.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Dispersie voor injectie.

Comirnaty LP.8.1 30 microgram/dosis dispersie voor injectie is een witte tot gebroken witte dispersie (pH: 6,9 - 7,9).

Comirnaty LP.8.1 10 microgram/dosis dispersie voor injectie is een heldere tot enigszins melkachtige dispersie (pH: 6,9 - 7,9).

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Comirnaty LP.8.1 dispersie voor injectie is geïndiceerd voor actieve immunisatie bij personen van 6 maanden 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 LP.8.1 30 microgram/dosis dispersie voor injectie 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 LP.8.1 ten minste 3 maanden na de meest recente dosis van een COVID-19-vaccin worden toegediend.

Kinderen van 5 tot en met 11 jaar (d.w.z. van 5 tot jonger dan 12 jaar)
Comirnaty LP.8.1 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 LP.8.1 ten minste 3 maanden na de meest recente dosis van een COVID-19-vaccin worden toegediend.

Zuigelingen en kinderen van 6 maanden tot en met 4 jaar die geen COVID-19-vaccin hebben gekregen
Comirnaty LP.8.1 10 microgram/dosis dispersie voor injectie wordt intramusculair toegediend als een primaire kuur van 2 doses. Het wordt aanbevolen de tweede dosis 8 weken na de eerste dosis toe te dienen (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 10 microgram.

Zuigelingen en kinderen van 6 maanden tot en met 4 jaar met een voorgeschiedenis van voltooiing van een primaire kuur met een COVID-19-vaccin
Comirnaty LP.8.1 10 microgram/dosis dispersie voor injectie wordt intramusculair toegediend als een enkele dosis.

Voor personen die eerder zijn gevaccineerd met een COVID-19-vaccin moet Comirnaty LP.8.1 ten minste 3 maanden na de meest recente dosis van een COVID-19-vaccin worden toegediend.

Zuigelingen en kinderen van 6 maanden tot en met 4 jaar die eerder 1 dosis of 2 doses van de primaire kuur van 3 doses van 3 mcg hebben gekregen
Aanvullende doses van Comirnaty LP.8.1 10 microgram/dosis kunnen worden toegediend om de primaire kuur van 3 doses te voltooien. De tweede dosis kan 3 weken na de eerste dosis worden

toegediend, gevolgd door een derde dosis die ten minste 8 weken na de tweede dosis moet worden toegediend (zie rubriek 4.8 en 5.1).

Ernstig immuungecompromitteerde personen
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 van Comirnaty LP.8.1 10 microgram/dosis kan bestaan uit een vorig of huidig vaccin van Comirnaty, 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
De veiligheid en werkzaamheid van het vaccin bij zuigelingen jonger dan 6 maanden zijn nog niet vastgesteld.

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

Wijze van toediening

Comirnaty LP.8.1 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 LP.8.1 voor eenmalige dosering bevatten 1 vaccindosis van 0,3 ml.
- Een enkele dosis van 0,3 ml Comirnaty LP.8.1 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 LP.8.1 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 LP.8.1 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 veiligheid en immunogeniciteit zijn beoordeeld bij een beperkt aantal immuungecompromitteerde personen, waaronder personen die met immunosuppressiva werden behandeld (zie rubriek 4.8 en 5.1). De werkzaamheid van Comirnaty LP.8.1 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 LP.8.1 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 LP.8.1 30 microgram/dosis dispersie voor injectie kan gelijktijdig met een seizoensgriepvaccin worden toegediend.

Bij personen van 18 jaar en ouder kan Comirnaty LP.8.1 gelijktijdig met een pneumokokkenconjugaatvaccin (PCV) worden toegediend.

Bij personen van 18 jaar en ouder kan Comirnaty LP.8.1 gelijktijdig met een niet-geadjuveerd recombinant eiwitvaccin tegen het respiratoir syncytieel virus (RSV) worden toegediend.

Bij personen van 65 jaar en ouder kan Comirnaty LP.8.1 gelijktijdig met een niet-geadjuveerd recombinant eiwitvaccin tegen RSV en een hooggedoseerd influenzavaccin worden toegediend.

Verschillende injecteerbare vaccins moeten op verschillende injectieplaatsen worden toegediend.

Er is geen onderzoek naar gelijktijdige toediening van Comirnaty LP.8.1 10 microgram/dosis dispersie voor injectie met andere vaccins uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn nog geen gegevens beschikbaar over het gebruik van Comirnaty LP.8.1 tijdens de zwangerschap.

Er zijn echter beperkte gegevens afkomstig van klinische onderzoeken (minder dan 300 zwangerschapsuitkomsten) over het gebruik van Comirnaty bij zwangere deelnemers. Uit een grote hoeveelheid observationele gegevens over zwangere vrouwen die tijdens het tweede en derde trimester gevaccineerd zijn met het aanvankelijk goedgekeurde vaccin van 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). Op basis van gegevens die beschikbaar zijn over andere vaccinvarianten kan Comirnaty LP.8.1 tijdens de zwangerschap worden gebruikt.

Borstvoeding

Er zijn nog geen gegevens beschikbaar over het gebruik van Comirnaty LP.8.1 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 vaccin van Comirnaty wezen niet op een risico op negatieve effecten bij met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen. Comirnaty LP.8.1 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 LP.8.1 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 LP.8.1 is afgeleid van veiligheidsgegevens van de vorige vaccins van Comirnaty.

Aanvankelijk goedgekeurd vaccin van Comirnaty
Zuigelingen van 6 tot en met 23 maanden – na 3 doses van de primaire reeks met 3 mcg
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.

De meest frequent voorkomende bijwerkingen bij zuigelingen van 6 tot en met 23 maanden die een dosis van een 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 van de primaire reeks met 3 mcg
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.

De meest frequent voorkomende bijwerkingen bij kinderen van 2 tot en met 4 jaar die een dosis van een 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 van het aanvankelijk goedgekeurde vaccin van 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 van het aanvankelijk goedgekeurde vaccin van 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.

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.

Voor Omicron aangepast Comirnaty

Zuigelingen van 6 tot en met 23 maanden – na 2 doses

In 2 groepen van onderzoek 6 (fase 2/3, groep 1 en 2) kregen 604 deelnemers van 6 tot en met 23 maanden die niet eerder een COVID-19-vaccin hadden gekregen, 2 doses van Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mcg. Deelnemers werden gedurende een mediane periode van 8,5 maanden gevolgd.

De meest frequent voorkomende bijwerkingen bij deelnemers van 6 tot jonger dan 23 maanden waren verminderde eetlust, sufheid en prikkelbaarheid (> 20%), en injectieplaatsgevoeligheid (> 10%).

Zuigelingen van 6 tot en met 23 maanden – na ten minste 3 doses

In 3 groep van onderzoek 6 (fase 1) kregen 95 deelnemers van 6 tot en met 23 maanden ten minste 1 dosis van Comirnaty Original/Omicron BA.4/BA.5 bij 3 mcg (n=33), 6 mcg (n=29) of 10 mcg (n=33) toegediend in week 0, 3 en 11. Deelnemers werden na de derde dosis gedurende een mediane periode van 13 maanden gevolgd.

De meest frequent voorkomende bijwerkingen bij deelnemers die een reeks van 3 doses van 10 mcg kregen, waren prikkelbaarheid (> 60%), sufheid (> 50%), injectieplaatsgevoeligheid en verminderde eetlust (> 30%), roodheid (> 20%) en zwelling (> 10%).

Kinderen van 2 tot en met 4 jaar – na een enkele dosis

In 2 groepen van onderzoek 6 (fase 2/3, groep 4 en 5) kregen 688 deelnemers van 2 tot en met 4 jaar die niet eerder een COVID-19-vaccin hadden gekregen, een enkele dosis van Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mcg. Deelnemers werden gedurende een mediane periode van 6,3 maanden gevolgd.

De meest frequent voorkomende bijwerkingen bij deelnemers van 2 tot en met 4 jaar waren injectieplaatspijn en vermoeidheid (> 20%), en hoofdpijn (> 10%).

Kinderen van 5 tot en met 11 jaar – na een enkele dosis

In een subgroep van onderzoek 6 (subonderzoek E, fase 2/3) kregen 310 deelnemers van 5 tot en met 11 jaar die niet eerder een COVID-19-vaccin hadden gekregen, 1 dosis van Comirnaty Omicron XBB.1.5. Deelnemers werden gedurende een mediane periode van 6,4 maanden gevolgd.

De meest frequent voorkomende bijwerkingen bij deelnemers waren injectieplaatspijn (> 40%), vermoeidheid, hoofdpijn en spierpijn (> 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 6,3 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 myalgie (> 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%), myalgie (> 20%), koude rillingen (> 10%) en artralgie (> 10%).

Deelnemers van 12 jaar en ouder – na een boosterdosis van Comirnaty Omicron XBB.1.5 (vierde dosis of meer)
In een subgroep van onderzoek 13 (fase 2/3) kregen 412 deelnemers van 12 jaar en ouder die ten minste 3 doses van een goedgekeurd mRNA-COVID-19-vaccin hadden gekregen, een boosterdosis (vierde dosis of meer) van Comirnaty Omicron XBB.1.5 2,0 tot 24,1 maanden na toediening van dosis 3. Deelnemers die een boosterdosis (vierde dosis of meer) van Comirnaty XBB.1.5 kregen, werden gedurende een mediane periode van 6,3 maanden gevolgd.

Het veiligheidsprofiel van Comirnaty Omicron XBB.1.5 was vergelijkbaar met het algemene veiligheidsprofiel van Comirnaty.

Deelnemers van 12 jaar en ouder – na een enkele dosis van Comirnaty Omicron XBB.1.5
In een subgroep van onderzoek 13 (fase 2/3) kregen 311 deelnemers van 12 jaar en ouder die positief waren voor SARS-CoV-2 bij de uitgangssituatie en niet eerder een COVID-19-vaccin hadden gekregen, 1 dosis van Comirnaty Omicron XBB.1.5. Deelnemers werden gedurende een mediane periode van 6,4 maanden gevolgd.

Het veiligheidsprofiel van Comirnaty Omicron XBB.1.5 was vergelijkbaar met het algemene veiligheidsprofiel van Comirnaty. De meest frequent voorkomende bijwerkingen bij deelnemers waren injectieplaatspijn (> 50%), vermoeidheid (> 30%), hoofdpijn (> 20%), myalgie, diarree, artralgie, koude rillingen en zwelling van injectieplaats (> 10%).

Deelnemers van 12 jaar en ouder – na een enkele dosis van Comirnaty Omicron JN.1
In een subgroep van onderzoek 13 (fase 2/3) kregen 216 deelnemers van 12 jaar en ouder 1 dosis van Comirnaty Omicron JN.1 en werden gedurende een mediane periode van 6,3 maanden gevolgd.

Het veiligheidsprofiel van Comirnaty Omicron JN.1 was vergelijkbaar met het algemene veiligheidsprofiel van Comirnaty. De meest frequent voorkomende bijwerkingen bij deelnemers waren injectieplaatspijn (> 60%), vermoeidheid (> 30%), hoofdpijn (> 20%), myalgie, koude rillingen en zwelling van injectieplaats (> 10%).

Deelnemers van 18 jaar en ouder – na een enkele dosis van Comirnaty Omicron KP.2
In een subgroep van onderzoek 13 (fase 2/3) kregen 102 deelnemers van 18 jaar en ouder 1 dosis van Comirnaty Omicron KP.2 en werden gedurende een mediane periode van 6,3 maanden gevolgd.

Het veiligheidsprofiel van Comirnaty Omicron KP.2 was vergelijkbaar met het algemene veiligheidsprofiel van Comirnaty. De meest frequent voorkomende bijwerkingen bij deelnemers waren injectieplaatspijn (> 50%), vermoeidheid (> 40%), hoofdpijn en myalgie (> 20%).

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

Bijwerkingen die zijn waargenomen tijdens klinische onderzoeken en bij ervaring na toekenning van de handelsvergunning 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 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[b], pruritus, urticaria[c], angio-oedeem[c])
	Niet bekend	Anafylaxie
Voedings- en stofwisselings-stoornissen	Soms	Verminderde eetlust[d]
Psychische stoornissen	Zeer vaak	Prikkelbaarheid[e]
	Soms	Insomnia
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Hoofdpijn; sufheid[e]
	Soms	Duizeligheid[g]; lethargie
	Zelden	Acute perifere gelaatsparalyse[f]
	Niet bekend	Paresthesie[g]; hypo-esthesie[g]
Hartaandoeningen	Zeer zelden	Myocarditis[g]; pericarditis[g]
Maagdarmstelselaandoeningen	Zeer vaak	Diarree[g]
	Vaak	Nausea; braken[g,m]
Huid- en onderhuidaandoeningen	Soms	Hyperhidrose; nachtzweten
	Niet bekend	Erythema multiforme[g]
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Zeer vaak	Artralgie; myalgie
	Soms	Pijn in extremiteit[h]
Voortplantings-stelsel- en borstaandoeningen	Niet bekend	Hevige menstruele bloedingen[l]
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Injectieplaatspijn[h]; injectieplaatsgevoeligheid[e]; vermoeidheid; koude rillingen; pyrexie[i]; zwelling van injectieplaats
	Vaak	Injectieplaatsroodheid[k]
	Soms	Asthenie; malaise; injectieplaats-pruritus
	Niet bekend	Uitgebreide zwelling van de gevaccineerde ledemaat[g]; zwelling van het gezicht[j]

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 rash was 'vaak' bij deelnemers van 6 tot en met 23 maanden.
c. De frequentiecategorie voor urticaria en angio-oedeem was 'zelden'.
d. De frequentiecategorie voor verminderde eetlust was 'zeer vaak' bij deelnemers van 6 tot en met 23 maanden.
e. Prikkelbaarheid, injectieplaatsgevoeligheid en sufheid betreffen deelnemers van 6 tot en met 23 maanden.
f. 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.
g. Bijwerkingen vastgesteld na verlening van de handelsvergunning.
h. Verwijst naar de gevaccineerde arm.
i. Een hogere frequentie van pyrexie is waargenomen na de tweede dosis in vergelijking met de eerste dosis.
j. In de postmarketingfase is melding gemaakt van zwelling van het gezicht bij personen die het vaccin toegediend kregen die eerder huidvullers ('fillers') hebben gebruikt.
k. Injectieplaatsroodheid kwam met een hogere frequentie (zeer vaak) voor bij deelnemers van 6 maanden tot en met 11 jaar en bij immuungecompromitteerde deelnemers van 2 jaar en ouder.
l. De meeste gevallen bleken niet ernstig en tijdelijk van aard te zijn.
m. De frequentiecategorie voor braken was 'zeer vaak' bij zwangere vrouwen van 18 jaar en ouder en bij immuungecompromitteerde deelnemers van 2 tot en met 18 jaar.

Bijzondere populaties

Zuigelingen geboren bij zwangere deelnemers – na 2 doses van Comirnaty
Onderzoek C4591015 (onderzoek 9), een placebogecontroleerd fase 2/3-onderzoek, evalueerde in totaal 346 zwangere deelnemers die Comirnaty (n = 173) of placebo (n = 173) kregen. Zuigelingen (Comirnaty n = 167 of placebo n = 168) werden geëvalueerd tot 6 maanden. Er werden geen veiligheidskwesties vastgesteld die konden worden toegeschreven aan vaccinatie van de moeder met Comirnaty.

Immuungecompromitteerde deelnemers (volwassenen en kinderen)
In onderzoek C4591024 (onderzoek 10) kregen in totaal 124 immuungecompromitteerde deelnemers van 2 jaar en ouder Comirnaty (zie rubriek 5.1).

Veiligheid bij gelijktijdige toediening van vaccins

Gelijktijdige toediening met seizoensinfluenzavaccin
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).

Gelijktijdige toediening met pneumokokkenconjugaatvaccin
In onderzoek 11 (B7471026), een fase 3-onderzoek, werden deelnemers van 65 jaar en ouder die een boosterdosis van Comirnaty gelijktijdig toegediend kregen met een 20-valent pneumokokkenconjugaatvaccin (20vPNC) (n=187) vergeleken met deelnemers die alleen Comirnaty kregen (n=185).

Gelijktijdige toediening met een niet-geadjuveerd recombinant eiwitvaccin tegen RSV of met een niet-geadjuveerd recombinant eiwitvaccin tegen RSV en een hooggedoseerd influenzavaccin
In onderzoek 12 (C5481001), een fase 1/2-onderzoek, werden deelnemers van 65 jaar en ouder die Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 en een RSV-vaccin gelijktijdig toegediend kregen in één arm plus een hooggedoseerd quadrivalent influenzavaccin (QIV) (n=158) of placebo (n=157) in de andere arm vergeleken met deelnemers die de afzonderlijke vaccins kregen met placebo.

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

In klinische onderzoeken en bij ervaring na verlening van de handelsvergunning zijn er meldingen gedaan van hogere dan de aanbevolen doses Comirnaty. In het algemeen waren de bij overdosering gemelde bijwerkingen vergelijkbaar met het bekende bijwerkingenprofiel van Comirnaty.

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 6 tot en met 23 maanden – na 2 doses van Comirnaty Omicron XBB1.5 bij personen die niet eerder een vaccin hadden gekregen
In een analyse van een subgroep van onderzoek 6 werden 367 deelnemers van 6 tot en met 23 maanden die 2 doses van Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mcg kregen, vergeleken met 234 deelnemers van 6 tot en met 23 maanden die drie dosis van 3 mcg van Comirnaty Omicron XBB.1.5 kregen. Bij deelnemers van 6 tot en met 23 maanden die 2 doses van Comirnaty 10 mcg kregen en deelnemers van 6 tot en met 23 maanden die 3 doses van Comirnaty 3 mcg kregen, waren respectievelijk 64,6% en 64,5% positief voor SARS-CoV-2 in de uitgangssituatie.

De primaire analyses voor immuunoverbrugging vergeleken de geometrisch gemiddelde titers (met GMR) en de percentages serologische respons bij de deelnemers die twee doses van 10 mcg kregen met de deelnemers die drie doses van 3 mcg kregen. Aan de criteria voor immuunoverbrugging werd voldaan voor zowel de GMR als de percentages serologische respons (tabel 3).

Tabel 3. Geometrisch gemiddelde ratio en verschil in percentages van deelnemers met serologische respons – subonderzoek A van onderzoek 6, fase 2/3, deelnemers van groep 1 (1 maand na dosis 2) t.o.v. deelnemers van groep 3 (1 maand na dosis 3) – evalueerbare immunogeniciteitspopulatie

	Onderzoek 6 SSA groep 1 6 tot en met 23 maanden Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 10 mcg		**Onderzoek 6 SSA groep 3 6 tot en met 23 maanden Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 3 mcg**		**Onderzoek 6 SSA 6 tot en met 23 maanden Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 10 mcg / 3 mcg**	
Neutralisatietest voor SARS-CoV-2 Omicron XBB.1.5 - NT50 (titer)[a]	**n[b]**	**GMT[c] (95%-BI[c])**	**n[b]**	**GMT[c] (95%-BI[c])**	**GMR[d] (95%-BI[d])**	
Geometrisch gemiddelde 50% neutraliserende titer (GMT)	367	8.831,8 (7.785,3; 10.018,9)	234	6.026,8 (5.192,4; 6.995,2)	1,51 (1,25; 1,82)[e]	
Percentage serologische respons (%) voor 50% neutraliserende titer	**N[f]**	**n[g] (%) (95%-BI[h])**	**N[f]**	**n[g] (%) (95%-BI[h])**	**Verschil %[i]**	**(95%-BI[j])**
	352	335 (95,2) (92,4; 97,2)	224	211 (94,2) (90,3; 96,9)	1,28	(-2,69; 5,26)[k]

Afkortingen: 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.

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 meting van ≥ 4 × LLOQ na vaccinatie beschouwd als een serologische respons.

a. NT50 voor SARS-CoV-2 zijn bepaald met gebruikmaking van een gevalideerd testplatform met 384 wells (Omicron subvariant XBB.1.5).
b. n = aantal deelnemers met geldige en vastgestelde testresultaten voor de gespecificeerde test op 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 kleinste kwadraten-gemiddelden voor de test (groep 1 – groep 3) en de overeenkomstige BI's op basis van een model van lineaire regressie met logaritmisch getransformeerde neutraliserende titers bij de uitgangssituatie, infectiestatus na de uitgangssituatie en vaccingroep als covariabelen.
e. Niet-inferioriteit op basis van GMR wordt verklaard als de onderste grens van het 2-zijdige 95%-BI groter is dan 0,67 en de puntschatting van de GMR ≥ 0,8 is.
f. 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 waarden zijn de noemers voor de procentuele berekeningen.
g. n = aantal deelnemers met serologische respons voor de vermelde test op het vermelde tijdpunt voor bloedafname.
h. Exact 2-zijdig 95%-BI, gebaseerd op de Clopper-Pearson-methode.
i. Aangepast verschil in aantallen, gebaseerd op de Miettinen-Nurminen-methode, gestratificeerd volgens categorie van neutraliserende titer bij de uitgangssituatie (< mediaan, ≥ mediaan), uitgedrukt als een percentage (groep 1 – groep 3). De mediaan van neutraliserende titers bij de uitgangssituatie werd berekend op basis van de gebundelde gegevens in 2 vergelijkende groepen van alle deelnemers.
j. 2-zijdig 95%-BI, gebaseerd op de Miettinen-Nurminen-methode voor het verschil in aantallen, gestratificeerd volgens categorie van neutraliserende titer bij de uitgangssituatie (< mediaan, ≥ mediaan), uitgedrukt als een percentage.
k. Niet-inferioriteit gebaseerd op het verschil in percentage serologische respons wordt verklaard als de onderste grens van het 2-zijdige 95%-BI voor het verschil in percentages van deelnemers met serologische respons > -10% is.

Immunogeniciteit bij deelnemers van 6 tot en met 23 maanden – na 3 doses van Comirnaty en Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 bij personen die niet eerder een vaccin hadden gekregen
In een analyse van onderzoek 6 (fase 1) kregen 57 deelnemers van 6 tot en met 23 maanden in de evalueerbare immunogeniciteitspopulatie een reeks van 3 doses van Comirnaty Original/Omicron BA.4/BA.5 van 3 mcg (n=20), 6 mcg (n=19) of 10 mcg (n=18) toegediend in week 0, 3 en 11. Immunogeniciteitsgegevens na de initiële reeks van 3 doses van deze groepen werden op beschrijvende wijze vergeleken voor de referentiestam en Omicron BA.4/BA.5 met een historische vergelijkende groep waarbij deelnemers van 6 maanden tot en met 4 jaar 3 doses van Comirnaty Original, monovalent 3 mcg kregen met een vergelijkbaar schema.

Bij de deelnemers in de evalueerbare immunogeniciteitspopulatie waren de waargenomen GMT's tegen Omicron BA.4/BA.5 en de referentiestam doorgaans vergelijkbaar voor de 3 mcg, 6 mcg en 10 mcg 1 maand na dosis 2 en 1 maand na dosis 3. De deelnemers vertoonden hoge percentages serologische respons (≥ 92,9% tegen respectievelijk Omicron BA.4/BA.5 en de referentiestammen) voor de groepen van 3 mcg, 6 mcg of 10 mcg. Percentages serologische respons stegen met het dosisniveau, waarbij de hoogste percentages werden waargenomen in de groepen van 6 mcg en 10 mcg.

Immunogeniciteit bij deelnemers van 2 tot en met 4 jaar – na een enkele dosis van Comirnaty Omicron XBB.1.5 bij personen die niet eerder een vaccin hadden gekregen
In een analyse van een subgroep van onderzoek 6 werden 470 deelnemers van 2 tot en met 4 jaar die een enkele dosis van Comirnaty Omicron XBB.1.5 kregen, vergeleken met 234 deelnemers van 6 tot en met 23 maanden, zonder bewijs van SARS-CoV-2-infectie, die drie dosis van 3 mcg van Comirnaty Omicron XBB.1.5 kregen. Bij deelnemers van 2 tot en met 4 jaar die een enkele dosis van 10 mcg van Comirnaty kregen en deelnemers van 6 tot en met 23 maanden die drie doses van 3 mcg van Comirnaty kregen, waren respectievelijk 93,4% en 64,5% positief voor SARS-CoV-2 in de uitgangssituatie.

De primaire analyses voor immuunoverbrugging vergeleken de geometrisch gemiddelde titers (met GMR) en de percentages serologische respons bij de deelnemers van 2 tot en met 4 jaar die een enkele dosis van 10 mcg kregen met de deelnemers van 6 tot en met 23 maanden, zonder bewijs van SARS-CoV-2-infectie, die drie doses van 3 mcg kregen. Aan het criterium voor immuunoverbrugging werd voldaan voor de GMR, hoewel aan het statistische criterium voor percentage serologische respons (SRR) op marginale wijze niet werd voldaan. De onderste grens van het 2-zijdige 95%-BI voor het verschil in de percentages van deelnemers met serologische respons is < -10% (-11,92) (tabel 4.)

Tabel 4. Geometrisch gemiddelde ratio en verschil in percentages van deelnemers met serologische respons – subonderzoek A van onderzoek 6, fase 2/3, deelnemers van groep 4 (1 maand na dosis 1) t.o.v. deelnemers van groep 3 (1 maand na dosis 3) – evalueerbare immunogeniciteitspopulatie

	Onderzoek 6 SSA groep 4 2 tot en met 4 jaar Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 10 mcg		**Onderzoek 6 SSA groep 3 6 tot en met 23 maanden Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 3 mcg**		**Onderzoek 6 SSA 2 tot en met 4 jaar Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 10 mcg / 6 maanden tot en met 2 jaar Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 3 mcg**	
Neutralisatietest voor SARS-CoV-2 Omicron XBB.1.5 - NT50 (titer)[a]	**n[b]**	**GMT[c] (95%-BI[c])**	**n[b]**	**GMT[c] (95%-BI[c])**	**GMR[d] (95%-BI[d])**	
Geometrisch gemiddelde 50% neutraliserende titer (GMT)	470	6.620,0 (5.802,8; 7.552,3)	53	5.895,4 (4.671,2; 7.440,5)	1,12 (0,86; 1,47)[e]	
Percentage serologische respons (%) voor 50% neutraliserende titer	**N[f]**	**n[g] (%) (95%-BI[h])**	**N[f]**	**n[g] (%) (95%-BI[h])**	**Verschil %[i]**	**(95%-BI[j])**
	458	417 (91,0) (88,1; 93,5)	53	53 (100,0) (93,3; 100,0)	-8,95	(-11,92; -2,12)[k]

Afkortingen: 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.

Opmerking: Deelnemers van groep 3 die geen bewijs van eerdere SARS-CoV-2-infectie hadden tot 1 maand na dosis 3, werden gedefinieerd negatief te zijn voor N-bindende antistof [serum] bij het bezoek van dosis 1 en het bezoek 1 maand na dosis 3; een negatief resultaat te hebben voor NAAT [neusswab] bij de bezoeken van dosis 1, dosis 2 en dosis 3, en bij ieder ongepland bezoek tot 1 maand na de bloedafname na dosis 3; en hadden geen medische voorgeschiedenis van COVID-19.

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 meting van ≥ 4 × LLOQ na vaccinatie beschouwd als een serologische respons.

a. NT50 voor SARS-CoV-2 zijn bepaald met gebruikmaking van een gevalideerd testplatform met 384 wells (Omicron subvariant XBB.1.5).
b. n = aantal deelnemers met geldige en vastgestelde testresultaten voor de gespecificeerde test op 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 gemiddelde verschil van de logaritmen van de titers (groep 4: 2 tot en met 4 jaar – groep 3: 6 tot en met 23 maanden) en de overeenkomstige BI's (gebaseerd op de t-distributie van Student).
e. Niet-inferioriteit op basis van GMR wordt verklaard als de onderste grens van het 2-zijdige 95%-BI groter is dan 0,67 en de puntschatting van de GMR ≥ 0,8 is.
f. 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 waarden zijn de noemers voor de procentuele berekeningen.
g. n = aantal deelnemers met serologische respons voor de vermelde test op het vermelde tijdpunt voor bloedafname.
h. Exact 2-zijdig BI, gebaseerd op de Clopper-Pearson-methode.
i. Verschil in aantallen, uitgedrukt als een percentage (groep 4; 2 tot en met 4 jaar – groep 3: 6 tot en met 23 maanden).
j. 2-zijdig 95%-BI, gebaseerd op de Miettinen-Nurminen-methode voor het verschil in aantallen, uitgedrukt als een percentage.

k. Niet-inferioriteit gebaseerd op het verschil in percentage serologische respons wordt verklaard als de onderste grens van het 2-zijdige 95%-BI voor het verschil in percentages van deelnemers met serologische respons > -10% is.

Immunogeniciteit bij deelnemers van 5 tot en met 11 jaar – na een enkele dosis van Comirnaty Omicron XBB.1.5
In een analyse van een subgroep van onderzoek 6 werden 302 deelnemers die een enkele dosis van 10 mcg van Comirnaty XBB.1.5 kregen bij deelnemers van 5 tot en met 11 jaar die niet eerder een COVID-19-vaccin hadden gekregen, vergeleken met deelnemers van 12 tot en met 82 jaar die wel eerder een COVID-19-vaccin hadden gekregen en die een enkele dosis van 30 mcg van Comirnaty XBB.1.5 in een subgroep van onderzoek 13 (subonderzoek A) kregen. Bij deelnemers van 5 tot en met 11 jaar die niet eerder een COVID-19-vaccin hadden gekregen en die een enkele dosis van Comirnaty 10 mcg kregen en deelnemers van 12 tot en met 82 jaar die wel eerder een COVID-19-vaccin hadden gekregen en die een enkele dosis van 30 mcg van Comirnaty kregen, waren respectievelijk 98,9% en 99,3% positief voor SARS-CoV-2 bij de uitgangssituatie.

De primaire analyses voor immuunoverbrugging vergeleken de geometrisch gemiddelde titers (met een GMR) en de percentages serologische respons (gedefinieerd als het bereiken van ten minste een 4-voudige stijging ten opzichte van de uitgangssituatie) bij de deelnemers van 5 tot en met 11 jaar die niet eerder een vaccin hadden gekregen met de deelnemers van 12 jaar en ouder die wel eerder een COVID-19-vaccin hadden gekregen. Aan de criteria voor immuunoverbrugging werd voldaan voor zowel de GMR als de percentages serologische respons (tabel 5).

Tabel 5. Geometrisch gemiddelde ratio en verschil in percentages van deelnemers met serologische respons – deelnemers van subonderzoek E van onderzoek 6 t.o.v. deelnemers van subonderzoek A van onderzoek 13, 1 maand na toediening van het onderzoeksvaccin – evalueerbare immunogeniciteitspopulatie

	Onderzoek 6 SSE 5 tot en met 11 jaar Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 10 mcg		**Onderzoek 13 SSA ≥ 12 jaar Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 30 mcg**		**Onderzoek 6 SSE 5 tot en met 11 jaar Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 10 mcg / onderzoek 13 SSA ≥ 12 jaar Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 30 mcg**	
Neutralisatietest voor SARS-CoV-2 Omicron XBB.1.5 - NT50 (titer)[a]	**n[b]**	**GMT[c] (95%-BI[c])**	**n[b]**	**GMT[c] (95%-BI[c])**	**GMR[d] (95%-BI[d])**	
Geometrisch gemiddelde 50% neutraliserende titer (GMT)	285	5.930,5 (5.283,8; 6.656,4)	302	4.006,4 (3.438,3; 4.668,4)	1,81 (1,51; 2,16)[e]	
Percentage serologische respons (%) voor 50% neutraliserende titer	**N[f]**	**n[g] (%) (95%-BI[h])**	**N[f]**	**n[g] (%) (95%-BI[h])**	**Verschil %[i]**	**(95%-BI[j])**
	285	253 (88,8) (84,5; 92,2)	300	231 (77,0) (71,8; 81,6)	8,97	(3,91; 14,02)[k]

Afkortingen: 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.
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 meting van ≥ 4 × LLOQ na vaccinatie beschouwd als een serologische respons.

a. NT50 voor SARS-CoV-2 zijn bepaald met gebruikmaking van een gevalideerd testplatform met 384 wells (Omicron subvariant XBB.1.5).
b. n = aantal deelnemers met geldige en vastgestelde testresultaten voor de gespecificeerde test op 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 kleinste kwadraten-gemiddelden voor de test (onderzoek 6: 5 tot en met 11 jaar – onderzoek 13: 12 jaar en ouder) en de overeenkomstige BI's op basis van een model van lineaire regressie met logaritmisch getransformeerde neutraliserende titers bij de uitgangssituatie, infectiestatus na de uitgangssituatie en vaccingroep als covariabelen.
e. Immuunoverbrugging 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.
f. 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 waarden zijn de noemers voor de procentuele berekeningen.
g. n = aantal deelnemers met serologische respons voor de vermelde test op het vermelde tijdpunt voor bloedafname.
h. Exact 2-zijdig 95%-BI, gebaseerd op de Clopper-Pearson-methode.
i. Aangepast verschil in aantallen, gebaseerd op de Miettinen-Nurminen-methode, gestratificeerd volgens categorie van neutraliserende titer bij de uitgangssituatie (< mediaan, ≥ mediaan), uitgedrukt als een percentage (onderzoek 6: 5 tot en met 11 jaar – onderzoek 13: 12 jaar en ouder). De mediaan van neutraliserende titers bij de uitgangssituatie werd berekend op basis van de gebundelde gegevens in 2 vergelijkende groepen.
j. 2-zijdig 95%-BI gebaseerd op de Miettinen-Nurminen-methode voor het verschil in aantallen, gestratificeerd volgens categorie van neutraliserende titer bij de uitgangssituatie (< mediaan, ≥ mediaan), uitgedrukt als een percentage.
k. Immuunoverbrugging wordt verklaard als de onderste grens van het 2-zijdige 95%-BI voor het aangepaste verschil in percentage van deelnemers met 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 de boosterdosis (vierde dosis) met Comirnaty en Comirnaty Original/Omicron BA.4-5
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 6 gegeven.

Tabel 6. 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 die niet eerder een vaccin hadden gekregen – na een enkele dosis van Comirnaty Omicron XBB.1.5

In een analyse van een subgroep van onderzoek 13 werden 302 deelnemers van 12 jaar en ouder die nog geen vaccin hadden gekregen, die bij de uitgangssituatie beschouwd werden positief te zijn voor SARS-CoV-2 en die 1 dosis van Comirnaty Omicron XBB.1.5 kregen, vergeleken met deelnemers die Comirnaty Omicron XBB.1.5 kregen na ten minste 3 doses van een mRNA-COVID-19-vaccin. De evalueerbare immunogeniciteitspopulatie die niet eerder een vaccin had gekregen, had een mediane leeftijd van 36,0 jaar en bestond voor 62,6% uit witte en 50,7% hispanic/latino deelnemers. De evalueerbare immunogeniciteitspopulatie die eerder een vaccin had gekregen (n=296), had een mediane leeftijd van 55 jaar en bestond voor 79,4% uit witte en 18,6% hispanic/latino deelnemers.

Neutraliserende titers tegen Omicron XBB.1.5 stegen vanaf de uitgangssituatie tot 1 maand na onderzoeksvaccinatie en waren groter bij deelnemers die Comirnaty Omicron XBB.1.5 als een enkele dosis kregen in vergelijking met deelnemers die Comirnaty Omicron XBB.1.5 kregen na ten minste 3 doses van een mRNA-COVID-19-vaccin. Aan niet-inferioriteit werd voldaan met betrekking tot de geometrisch gemiddelde ratio (GMR) van neutraliserende titers voor Omicron XBB.1.5 en het verschil in serologische respons tegen de XBB.1.5-stam bij deelnemers die niet eerder een vaccin hadden gekregen in vergelijking met deelnemers die Comirnaty Omicron XBB.1.5 kregen na ten minste 3 doses van een mRNA-COVID-19-vaccin (tabel 7).

Tabel 7. Geometrisch gemiddelde ratio en verschil in percentages van deelnemers met serologische respons – die niet eerder een vaccin hebben gekregen en subgroep die een vaccin had gekregen van onderzoek 13 – evalueerbare immunogeniciteitspopulatie

		Vaccingroep (zoals toegewezen)				Vergelijkende groep	
		Niet eerder gevaccineerd met Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 mcg		Eerder gevaccineerd met Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 mcg		Niet eerder gevaccineerd met Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 mcg/ eerder gevaccineerd met Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 mcg	
Neutralisatietest voor SARS-CoV-2 Omicron XBB.1.5 - NT50 (titer)[e]	**Tijdpunt voor bloedafname[a]**	**n[b]**	**GMT[c] (95%-BI[c])**	**n[b]**	**GMT[c] (95%-BI[c])**	**GMR[d] (95%-BI[d])**	
Geometrisch gemiddelde 50% neutraliserende titer (GMT)	1 maand	299	4.373,4 (3.757,1; 5.090,9)	296	2.915,7 (2.462,4; 3.452,5)	1,93 (1,52; 2,44)[f]	
	Tijdpunt voor bloedafname[a]	**N[g]**	**n[h] (%) (95%-BI[i])**	**N[g]**	**n[h] (%) (95%-BI[i])**	**Verschil %[j]**	**(95%-BI[k])**
Percentage serologische respons (%) voor 50% neutraliserende titer	1 maand	298	253 (84,9) (80,3; 88,8)	295	218 (73,9) (68,5; 78,8)	7,31	(1,34; 13,28)[l]

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 op zowel het tijdpunt vóór vaccinatie als 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 de overeenkomstige 2-zijdige 95%-BI's zijn berekend door middel van machtsverheffing van het verschil van kleinste kwadraten-gemiddelden en de overeenkomstige BI's op basis van een model van lineaire regressie met testresultaten in de uitgangssituatie (logschaal), leeftijd en vaccingroep als covariabelen.
e. NT50 voor SARS-CoV-2 zijn bepaald met gebruikmaking van een gevalideerd testplatform met 384 wells (Omicron subvariant XBB.1.5).
f. Niet-inferioriteit wordt verklaard als de onderste grens van het 2-zijdig 95%-BI voor de GMR groter is dan 0,67.
g. 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 waarden zijn de noemers voor de procentuele berekeningen.
h. n = aantal deelnemers met serologische respons voor de vermelde test op het vermelde tijdpunt voor bloedafname.
i. Exact 2-zijdig BI, gebaseerd op de Clopper-Pearson-methode.
j. Verschil in aantallen, uitgedrukt in procenten.
k. 2-zijdig BI gebaseerd op de Miettinen-Nurminen-methode, gestratificeerd volgens categorie van neutraliserende titer bij de uitgangssituatie (< mediaan, ≥ mediaan) en leeftijdsgroep (< mediaan, ≥ mediaan). De mediaan van neutraliserende titers bij de uitgangssituatie en de mediane leeftijd werden berekend op basis van de gebundelde gegevens in 2 vergelijkende groepen.
l. 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.

Immunogeniciteit bij deelnemers van 12 jaar en ouder– na een enkele dosis van Comirnaty Omicron JN.1

In een analyse van een subgroep van onderzoek 13 werden 212 deelnemers van 12 jaar en ouder die 1 dosis van Comirnaty Omicron JN.1 kregen, vergeleken met 200 deelnemers die Comirnaty Omicron XBB.1.5 kregen na ten minste 3 doses van een mRNA-COVID-19-vaccin. De evalueerbare immunogeniciteitspopulatie die Comirnaty Omicron JN.1 kreeg, had een mediane leeftijd van 54,5 jaar en bestond voor 69,3% uit witte en 23,1% hispanic/latino deelnemers, 87,3% was bij de uitgangssituatie positief voor SARS-CoV-2 en 89,2% had eerder een COVID-19-vaccin gekregen.

Neutraliserende titers en serologische respons tegen Omicron JN.1 of Omicron XBB.1.5 bij deelnemers die Comirnaty Omicron JN.1 of Comirnaty Omicron XBB.1.5 kregen, worden gegeven in tabel 8.

Tabel 8. Geometrisch gemiddelde titers en percentage deelnemers die serologische respons bereiken – Comirnaty JN.1 of Comirnaty XBB.1.5 – deelnemers van 12 jaar en ouder – evalueerbare immunogeniciteitspopulatie

		Comirnaty Omicron JN.1 30 mcg		Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 mcg	
Geometrisch gemiddelde voor 50% neutraliserende titer (GMT)	**Tijdpunt voor bloedafname[a]**	**n[b]**	**GMT[c] (95%-BI[c])**	**n[b]**	**GMT[c] (95%-BI[c])**
Neutralisatietest voor SARS-CoV-2 – Omicron JN.1 - NT50 (titer)[d]	Vóór vaccinatie	211	190,4 (153,6; 235,9)	198	155,5 (126,6; 190,8)
	1 maand	212	2.203,3 (1.855,7; 2.616,0)	199	1.133,8 (950,7; 1.352,2)
Neutralisatietest voor SARS-CoV-2 – Omicron XBB.1.5 – NT50 (titer)[e]	Vóór vaccinatie	212	290,3 (233,0; 361,6)	200	219,2 (177,5; 270,7)
	1 maand	212	2.364,4 (1.917,4; 2.915,6)	200	2.848,1 (2.341,9; 3.463,8)
Percentage serologische respons voor 50% neutraliserende titer	**Tijdpunt voor bloedafname[a]**	**N[f]**	**n[g] (%) (95%-BI[h])**	**N[b]**	**n[g] (%) (95%-BI[h])**
Neutralisatietest voor SARS-CoV-2 – Omicron JN.1 - NT50 (titer)[d]	1 maand	211	149 (70,6) (64,0; 76,7)	197	129 (65,5) (58,4; 72,1)
Neutralisatietest voor SARS-CoV-2 – Omicron XBB.1.5 – NT50 (titer)[e]	1 maand	212	128 (60,4) (53,5; 67,0)	200	164 (82,0) (76,0; 87,1)

Afkortingen: 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 op 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 (Omicron subvariant JN.1).
e. NT50 voor SARS-CoV-2 zijn bepaald met gebruikmaking van een gevalideerd testplatform met 384 wells (Omicron subvariant XBB.1.5).
f. 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 waarden zijn de noemers voor de procentuele berekeningen.
g. n = aantal deelnemers met serologische respons voor de vermelde test op het vermelde tijdpunt voor bloedafname.
h. Exact 2-zijdig BI, gebaseerd op de Clopper-Pearson-methode.

Immunogeniciteit bij deelnemers van 12 jaar en ouder – na een enkele dosis van Comirnaty Omicron KP.2

In een analyse van een subgroep van onderzoek 13 werden 100 deelnemers van 18 jaar en ouder die 1 dosis van Comirnaty Omicron KP.2 kregen, vergeleken met 194 deelnemers die 1 dosis van Comirnaty Omicron JN.1 kregen. De evalueerbare immunogeniciteitspopulatie die Comirnaty Omicron KP.2 kreeg, had een mediane leeftijd van 55,0 jaar en bestond voor 75,0% uit witte en 15,0% hispanic/latino deelnemers, 91,0% was bij de uitgangssituatie positief voor SARS-CoV-2 en 90,0% had eerder een COVID-19-vaccin gekregen.

Neutraliserende titers en serologische respons tegen Omicron KP.2 en Omicron JN.1 bij deelnemers die Comirnaty Omicron KP.2 of Comirnaty Omicron JN.1 kregen, worden gegeven in tabel 9.

Tabel 9. Geometrisch gemiddelde titers en percentage deelnemers die serologische respons bereiken – Comirnaty KP.2 of Comirnaty JN.1 – deelnemers van 18 jaar en ouder – evalueerbare immunogeniciteitspopulatie

		Comirnaty Omicron KP.2 30 mcg		Comirnaty Omicron JN.1 30 mcg	
Geometrisch gemiddelde voor 50% neutraliserende titer (GMT)	**Tijdpunt voor bloedafname[a]**	**n[b]**	**GMT[c] (95%-BI[c])**	**n[b]**	**GMT[c] (95%-BI[c])**
Neutralisatietest voor SARS-CoV-2 – Omicron KP.2 – NT50 (titer)[d]	Vóór vaccinatie	99	207,6 (150,0; 287,4)	194	78,3 (64,2; 95,6)
	1 maand	100	2.256,5 (1.660,2; 3.067,0)	194	873,3 (706,1; 1.080,2)
Neutralisatietest voor SARS-CoV-2 – Omicron JN.1 – NT50 (titer)[e]	Vóór vaccinatie	100	492,5 (359,8; 674,0)	194	185,1 (148,1; 231,4)
	1 maand	100	4.319,5 (3.280,7; 5.687,2)	194	2.088,6 (1.743,9; 2.501,5)
Percentage serologische respons voor 50% neutraliserende titer	**Tijdpunt voor bloedafname[a]**	**N[f]**	**n[g] (%) (95%-BI[h])**	**N[b]**	**n[g] (%) (95%-BI[h])**
Neutralisatietest voor SARS-CoV-2 – Omicron KP.2 – NT50 (titer)[d]	1 maand	99	76 (76,8) (67,2; 84,7)	194	130 (67,0) (59,9; 73,6)
Neutralisatietest voor SARS-CoV-2 – Omicron JN.1 – NT50 (titer)[e]	1 maand	100	64 (64,0) (53,8; 73,4)	194	137 (70,6) (63,7; 76,9)

Afkortingen: 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 op 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 (Omicron subvariant KP.2).
e. NT50 voor SARS-CoV-2 zijn bepaald met gebruikmaking van een gevalideerd testplatform met 384 wells (Omicron subvariant JN.1).
f. 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 waarden zijn de noemers voor de procentuele berekeningen.
g. n = aantal deelnemers met serologische respons voor de vermelde test op het vermelde tijdpunt voor bloedafname.
h. Exact 2-zijdig BI, gebaseerd op de Clopper-Pearson-methode.

Aanvankelijk goedgekeurd vaccin van 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 10.

Tabel 10. 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 11.

Tabel 11. 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 12), 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 12. 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 13. 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 13. 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 14.

Tabel 14. 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%.

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 15. 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 15. 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 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 16.

Tabel 16. 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 van 3 mcg 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 17.

Tabel 17. 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** **N[a] = 873** **Gevallen** **n1[b]** **Bewakingsperiode[c]** **(n2[d])**	**Placebo** **N[a] = 381** **Gevallen** **n1[b]** **Bewakingsperiode[c]** **(n2[d])**	**Werkzaamheid van vaccin %** **(95%-BI[e])**
6 maanden tot en met 4 jaar[e]	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 18).

Tabel 18. 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.

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 zwangere deelnemers en zuigelingen geboren bij zwangere deelnemers – na 2 doses met Comirnaty
Onderzoek 9 is een multinationaal, placebogecontroleerd, waarnemergeblindeerd fase 2/3-onderzoek waarin zwangere deelnemers van 18 jaar en ouder werden opgenomen voor toediening van 2 doses Comirnaty (n = 173) of placebo (n = 173). Zwangere deelnemers kregen dosis 1 van Comirnaty na een zwangerschapsduur van 24 tot 34 weken en de meerderheid (90,2%) kreeg de tweede dosis 19 tot 23 dagen na dosis 1.

Een beschrijvende immunogeniciteitsanalyse werd uitgevoerd bij zwangere deelnemers die Comirnaty kregen in onderzoek 9, die vergeleken werden met een vergelijkende subgroep van vrouwelijke deelnemers van onderzoek 2 die niet zwanger waren. Bij de analyse werd de ratio van neutraliserende GMT (GMR) 1 maand na dosis 2 geëvalueerd. De evalueerbare immunogeniciteitspopulatie die

Comirnaty kreeg in de groep met zwangere deelnemers in onderzoek 9 (n = 111) en bij deelnemers in onderzoek 2 die niet zwanger waren (n = 114) had een mediane leeftijd van 30 jaar (bereik: 18 tot 44 jaar) en bestond uit respectievelijk 37,8% en 3,5% met een positieve SARS-CoV-2-status bij de uitgangssituatie.

Bij de deelnemers zonder bewijs van eerdere infectie met SARS-CoV-2 tot 1 maand na dosis 2 was de waargenomen 50% neutraliserende GMT voor SARS-CoV-2 1 maand na dosis 2 lager bij de zwangere deelnemers (onderzoek 9) in vergelijking met de vrouwelijke deelnemers die niet zwanger waren (onderzoek 2) (de ratio van de GMT [GMR] was 0,67 [95%-BI: 0,50; 0,90]).

Bij de deelnemers met of zonder bewijs van eerder infectie met SARS-CoV-2 tot 1 maand na dosis 2 was de voor model aangepaste GMT 1 maand na dosis 2 vergelijkbaar bij de zwangere deelnemers bij vergelijking met vrouwelijke deelnemers die niet zwanger waren (de voor model aangepaste ratio van de GMT [GMR] was 0,95 [95%-BI: 0,69; 1,30]). De voor model aangepaste GMT en GMR werden berekend op basis van een regressiemodel met aanpassing voor de leeftijd en neutraliserende titers bij de uitgangssituatie.

Immunogeniciteit bij immuungecompromitteerde deelnemers (volwassenen en kinderen)
Onderzoek 10 is een open-label fase 2b-onderzoek (n = 124) waarin immuungecompromitteerde deelnemers van 2 tot < 18 jaar werden opgenomen, die een behandeling met een immunomodulator kregen, of die een transplantatie van een solide orgaan ondergingen (binnen de voorafgaande 3 maanden) en immunosuppressie krijgen, of die ten minste 6 maanden vóór de inschrijving een beenmerg- of stamceltransplantatie hebben ondergaan, en bij immuungecompromitteerde deelnemers van 18 jaar en ouder die worden behandeld voor niet-kleincellige longkanker (NSCLC) of chronische lymfatische leukemie (CLL), die hemodialyse krijgen voor een secundaire tot terminale nieraandoening, of die behandeling met een immunomodulator krijgen voor een auto-immune inflammatoire aandoening. Deelnemers kregen 4 voor de leeftijd aangepaste doses van Comirnaty (3 mcg, 10 mcg of 30 mcg); de eerste 2 doses met een tussenperiode van 21 dagen, waarbij de derde dosis 28 dagen na de tweede dosis werd gegeven, gevolgd door een vierde dosis 3 tot 6 maanden na dosis 3.

De analyse van de immunogeniciteitsgegevens 1 maand na dosis 3 (26 deelnemers van 2 tot < 5 jaar, 56 deelnemers van 5 tot < 12 jaar, 11 deelnemers van 12 tot < 18 jaar en 4 deelnemers van ≥ 18 jaar) en 1 maand na dosis 4 (16 deelnemers van 2 tot < 5 jaar, 31 deelnemers van 5 tot < 12 jaar, 6 deelnemers van 12 tot < 18 jaar en 4 deelnemers van ≥ 18 jaar) bij de evalueerbare immunogeniciteitspopulatie zonder bewijs van eerdere infectie toonde aan dat het vaccin leidde tot een immuunrespons. Er werd waargenomen dat de GMT's 1 maand na dosis 3 aanzienlijk hoger waren, dat ze 1 maand na dosis 4 verder stegen en 6 maanden na dosis 4 hoog bleven in vergelijking met de waarden die voorafgaand aan de onderzoeksvaccinatie werden waargenomen voor alle leeftijdsgroepen en ziektegerelateerde subgroepen.

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 in een of meerdere subgroepen van 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

De houdbaarheid en bewaarcondities zijn verschillend voor ongeopende bevroren injectieflacons en injectieflacons van alleen gekoelde bewaring:

- Voor bevroren injectieflacons wordt 'EXP bij -90 °C tot -60 °C' erop gedrukt.
- Voor injectieflacons van alleen gekoelde bewaring wordt 'EXP bij 2 °C tot 8 °C' erop gedrukt.

De van toepassing zijnde houdbaarheid en bewaarcondities moeten worden bevestigd.

Bevroren injectieflacons
Injectieflacons voor eenmalige en meervoudige dosering
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 voor eerder bevroren injectieflacons 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.

Injectieflacons van alleen gekoelde bewaring
Injectieflacons voor meervoudige dosering
Het vaccin wordt bij 2 °C tot 8 °C (alleen gekoeld) ontvangen en bewaard.
12 maanden indien bewaard bij 2 °C tot 8 °C.

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.

Glazen voorgevulde spuiten

Het vaccin wordt bij 2 °C tot 8 °C (alleen gekoeld) ontvangen en bewaard.
12 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

Bevroren injectieflacons

Bevroren injectieflacons voor eenmalige dosering en bevroren injectieflacons voor meervoudige dosering in de vriezer bewaren bij -90 °C tot -60 °C.

Injectieflacons en glazen voorgevulde spuiten van alleen gekoelde bewaring

Injectieflacons en glazen voorgevulde spuiten van alleen gekoelde bewaring 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

Tabel 19. Aard en inhoud van de verpakking van Comirnaty LP.8.1

Productpresentatie	**Inhoud**	**Verpakking**	**Dosis (doses) per container (zie rubriek 4.2 en 6.6)**	**Verpakkings-grootten**
Comirnaty LP.8.1 30 microgram/dosis dispersie voor injectie	Geleverd in een heldere injectieflacon van 2 ml (type I-glas) met een stop (synthetisch broombutylrubber) en een grijze plastic flip-offdop met aluminium verzegeling.	Injectieflacon voor meervoudige dosering (2,25 ml) (grijze dop)	6 doses van 0,3 ml	10 injectieflacons
Comirnaty LP.8.1 30 microgram/dosis dispersie voor injectie in een voorgevulde spuit	Geleverd in een voorgevulde spuit voor eenmalig gebruik met een zuigerstop (synthetisch broombutylrubber) en een tipdop (synthetisch broombutylrubber) zonder naald.	Spuit van type I-glas	1 dosis van 0,3 ml	1 voorgevulde spuit of 10 voorgevulde spuiten
Comirnaty LP.8.1 10 microgram/dosis dispersie voor injectie	Geleverd in een heldere injectieflacon van 2 ml (type I-glas) met een stop (synthetisch broombutylrubber) en een blauwe plastic flip-offdop met aluminium verzegeling.	Injectieflacon voor eenmalige dosering (blauwe dop)	1 dosis van 0,3 ml	10 injectieflacons
		Injectieflacon voor meervoudige dosering (2,25 ml) (blauwe dop)	6 doses van 0,3 ml	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 LP.8.1 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 ofwel:
  - een **grijze plastic dop** heeft en of de **productnaam Comirnaty LP.8.1 30 microgram/dosis dispersie voor injectie** is (volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder), of
  - een **blauwe plastic dop** heeft en of de **productnaam Comirnaty LP.8.1**

10 microgram/dosis dispersie voor injectie is (kinderen van 6 maanden 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.

Bevroren injectieflacons

- 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.

Injectieflacons van alleen gekoelde bewaring

- Ongeopende injectieflacons worden bewaard bij 2 °C tot 8 °C; de gedrukte uiterste houdbaarheidsdatum (EXP) mag niet worden overschreden.
- Vóór gebruik kan de ongeopende injectieflacon maximaal 12 uur bij een temperatuur tot 30 °C worden bewaard en 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 dispersie witte of gebroken witte, ondoorzichtige, amorfe deeltjes bevatten.
- Na het mengen moet het vaccin het volgende zijn:
  - **Grijze dop:** witte tot gebroken witte dispersie waarin geen deeltjes zichtbaar zijn.
  - **Blauwe dop:** heldere tot enigszins melkachtige dispersie 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 LP.8.1 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.

Instructies die van toepassing zijn op 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

Tabel 20. Nummers van de vergunning voor het in de handel brengen van Comirnaty LP.8.1

Productpresentatie	**Verpakking**	**Nummer van de vergunning voor het in de handel brengen**
Comirnaty LP.8.1 30 microgram/dosis dispersie voor injectie	Injectieflacons voor meervoudige dosering (bevroren)	EU/1/20/1528/045
	Injectieflacons voor meervoudige dosering (alleen gekoelde bewaring)	EU/1/20/1528/046
Comirnaty LP.8.1 30 microgram/dosis dispersie voor injectie in een voorgevulde spuit	1 glazen voorgevulde spuit	EU/1/20/1528/051
	10 glazen voorgevulde spuiten	EU/1/20/1528/047
Comirnaty LP.8.1 10 microgram/dosis dispersie voor injectie	Injectieflacons voor eenmalige dosering	EU/1/20/1528/048
	Injectieflacons voor meervoudige dosering	EU/1/20/1528/049

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 Unlimited Company
Grange Castle Business Park
Nangor Road
Dublin 22
D22 V8F8
Ierland

Wyeth Pharmaceuticals LLC
1 Burtt Road
Andover, MA 01810
VS

Naam en adres van de fabrikanten verantwoordelijk voor vrijgifte

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Duitsland

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 bevroren 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 (bevroren 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 -90 °C tot -60 °C

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 van alleen gekoelde bewaring)

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.
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
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 2 °C tot 8 °C)

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast (2 °C tot 8 °C). Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

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

EU/1/20/1528/043

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 (injectieflacon van alleen gekoelde bewaring)

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 2 °C tot 8 °C

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

6 doses van 30 microgram

6. OVERIGE

Tijdstip voor weggooien:

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 (2 °C tot 8 °C). 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 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 6 maanden 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 -90 °C tot -60 °C

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 6 maanden 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 -90 °C tot -60 °C

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 (10 bevroren injectieflacons)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

COMIRNATY KP.2 30 microgram/dosis dispersie voor injectie
volwassenen en jongeren vanaf 12 jaar
COVID-19-mRNA-vaccin
cemivameran

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Eén dosis bevat 30 microgram cemivameran.

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/1/20/1528/037

Injectieflacons voor meervoudige dosering
EU/1/20/1528/038

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 (bevroren injectieflacon)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

COMIRNATY KP.2 30 mcg injectie
COVID-19-mRNA-vaccin
cemivameran
IM

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Niet verdunnen.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP -90 °C tot -60 °C

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 van alleen gekoelde bewaring)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

COMIRNATY KP.2 30 microgram/dosis dispersie voor injectie
volwassenen en jongeren vanaf 12 jaar
COVID-19-mRNA-vaccin
cemivameran

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Eén dosis bevat 30 microgram cemivameran.
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
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 2 °C tot 8 °C)

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast (2 °C tot 8 °C). Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.
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

EU/1/20/1528/044

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 (injectieflacon van alleen gekoelde bewaring)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

COMIRNATY KP.2 30 mcg injectie
COVID-19-mRNA-vaccin
cemivameran
IM

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Niet verdunnen.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP 2 °C tot 8 °C

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

6 doses van 30 microgram

6. OVERIGE

Tijdstip voor weggooien:

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS (glazen voorgevulde spuit)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

COMIRNATY KP.2 30 microgram/dosis dispersie voor injectie in een voorgevulde spuit
volwassenen en jongeren vanaf 12 jaar
COVID-19-mRNA-vaccin
cemivameran

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke voorgevulde spuit bevat 1 dosis van 0,3 ml. Eén dosis bevat 30 microgram cemivameran.

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 (2 °C tot 8 °C). 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/1/20/1528/039

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 KP.2 30 mcg injectie
COVID-19-mRNA-vaccin
cemivameran
IM

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP 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 KP.2 10 microgram/dosis dispersie voor injectie
kinderen van 6 maanden tot en met 11 jaar
COVID-19-mRNA-vaccin
cemivameran

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Eén dosis bevat 10 microgram cemivameran.

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/1/20/1528/040

Injectieflacons voor meervoudige dosering
EU/1/20/1528/041

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 KP.2 10 mcg injectie
COVID-19-mRNA-vaccin
cemivameran
IM

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Niet verdunnen.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP -90 °C tot -60 °C

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 (10 bevroren injectieflacons)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

COMIRNATY LP.8.1 30 microgram/dosis dispersie voor injectie
volwassenen en jongeren vanaf 12 jaar
COVID-19-mRNA-vaccin

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Eén dosis bevat 30 microgram mRNA dat codeert voor LP.8.1.

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

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.
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

EU/1/20/1528/045

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 (bevroren injectieflacon)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

COMIRNATY LP.8.1 30 mcg injectie
COVID-19-mRNA-vaccin
IM

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Niet verdunnen.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP -90 °C tot -60 °C

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

6 doses van 30 microgram

6. OVERIGE

Tijdstip voor weggooien:

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS (10 injectieflacons van alleen gekoelde bewaring)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

COMIRNATY LP.8.1 30 microgram/dosis dispersie voor injectie
volwassenen en jongeren vanaf 12 jaar
COVID-19-mRNA-vaccin

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Eén dosis bevat 30 microgram mRNA dat codeert voor LP.8.1.
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
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 2 °C tot 8 °C)

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast (2 °C tot 8 °C). Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.
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

EU/1/20/1528/046

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 (injectieflacon van alleen gekoelde bewaring)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

COMIRNATY LP.8.1 30 mcg injectie
COVID-19-mRNA-vaccin
IM

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Niet verdunnen.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP 2 °C tot 8 °C

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

6 doses van 30 microgram

6. OVERIGE

Tijdstip voor weggooien:

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS (glazen voorgevulde spuit)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

COMIRNATY LP.8.1 30 microgram/dosis dispersie voor injectie in een voorgevulde spuit
volwassenen en jongeren vanaf 12 jaar
COVID-19-mRNA-vaccin

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Eén voorgevulde spuit bevat 1 dosis van 0,3 ml. Eén dosis bevat 30 microgram mRNA dat codeert voor LP.8.1.

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
1 voorgevulde spuit
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 (2 °C tot 8 °C). 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/1/20/1528/051 1 voorgevulde spuit
EU/1/20/1528/047 10 voorgevulde spuiten

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 LP.8.1 30 mcg injectie
COVID-19-mRNA-vaccin
IM

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP 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 LP.8.1 10 microgram/dosis dispersie voor injectie
kinderen van 6 maanden tot en met 11 jaar
COVID-19-mRNA-vaccin

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Eén dosis bevat 10 microgram mRNA dat codeert voor LP.8.1.

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/1/20/1528/048

Injectieflacons voor meervoudige dosering
EU/1/20/1528/049

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 LP.8.1 10 mcg injectie
COVID-19-mRNA-vaccin
IM

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Niet verdunnen.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP -90 °C tot -60 °C

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:

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Comirnaty JN.1 30 microgram/dosis dispersie voor injectie (bevroren injectieflacons)
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.

Bij volwassenen van 18 jaar en ouder kan Comirnaty JN.1 op hetzelfde moment worden gegeven als een pneumokokkenconjugaatvaccin (PCV).

Bij volwassenen van 18 jaar en ouder kan Comirnaty JN.1 op hetzelfde moment worden gegeven als een respiratoir syncytieel virus (RSV)-vaccin.

Bij oudere volwassenen van 65 jaar en ouder kan Comirnaty JN.1 op hetzelfde moment worden gegeven als een hoge dosis van een griepvaccin en een RSV-vaccin.

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 vaccin van Comirnaty, 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 vaccin van Comirnaty, 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
- misselijkheid
- overgeven ('zeer vaak' bij zwangere vrouwen van 18 jaar en ouder en bij personen van 12 tot en met 18 jaar bij wie het afweersysteem van het lichaam minder goed werkt)
- roodheid op de plaats van injectie ('zeer vaak' bij personen van 12 jaar en ouder bij wie het afweersysteem van het lichaam minder goed werkt)
- 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
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Duitsland

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

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 van bevroren injectieflacons
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 (injectieflacons van alleen gekoelde bewaring)
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.

Bij volwassenen van 18 jaar en ouder kan Comirnaty JN.1 op hetzelfde moment worden gegeven als een pneumokokkenconjugaatvaccin (PCV).

Bij volwassenen van 18 jaar en ouder kan Comirnaty JN.1 op hetzelfde moment worden gegeven als een respiratoir syncytieel virus (RSV)-vaccin.

Bij oudere volwassenen van 65 jaar en ouder kan Comirnaty JN.1 op hetzelfde moment worden gegeven als een hoge dosis van een griepvaccin en een RSV-vaccin.

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 vaccin van Comirnaty, 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 vaccin van Comirnaty, 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
- misselijkheid
- overgeven ('zeer vaak' bij zwangere vrouwen van 18 jaar en ouder en bij personen van 12 tot en met 18 jaar bij wie het afweersysteem van het lichaam minder goed werkt)
- roodheid op de plaats van injectie ('zeer vaak' bij personen van 12 jaar en ouder bij wie het afweersysteem van het lichaam minder goed werkt)
- 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 in de koelkast bij 2 °C tot 8 °C. NIET IN DE VRIEZER BEWAREN.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Vóór gebruik kunnen de ongeopende injectieflacons maximaal 12 uur bij een temperatuur tussen 8 °C en 30 °C worden bewaard en 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 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 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 meervoudige dosering: 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
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Duitsland

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

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 van injectieflacons van alleen gekoelde bewaring
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.
- Ongeopende injectieflacons worden **bij 2 °C tot 8 °C bewaard**; de gedrukte uiterste houdbaarheidsdatum (EXP) mag niet worden overschreden.
- Vóór gebruik kan de ongeopende injectieflacon maximaal 12 uur bij een temperatuur tot 30 °C worden bewaard en 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 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.
- 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 (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.

Bij volwassenen van 18 jaar en ouder kan Comirnaty JN.1 op hetzelfde moment worden gegeven als een pneumokokkenconjugaatvaccin (PCV).

Bij volwassenen van 18 jaar en ouder kan Comirnaty JN.1 op hetzelfde moment worden gegeven als een respiratoir syncytieel virus (RSV)-vaccin.

Bij oudere volwassenen van 65 jaar en ouder kan Comirnaty JN.1 op hetzelfde moment worden gegeven als een hoge dosis van een griepvaccin en een RSV-vaccin.

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 vaccin van Comirnaty, 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 vaccin van Comirnaty, 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
- misselijkheid
- overgeven ('zeer vaak' bij zwangere vrouwen van 18 jaar en ouder en bij personen van 12 tot en met 18 jaar bij wie het afweersysteem van het lichaam minder goed werkt)
- roodheid op de plaats van injectie ('zeer vaak' bij personen van 12 jaar en ouder bij wie het afweersysteem van het lichaam minder goed werkt)
- 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 in de koelkast 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 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
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Duitsland

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

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 glazen voorgevulde spuiten
- Vóór gebruik kunnen de glazen 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
Zuigelingen en kinderen van 6 maanden 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 zuigelingen en kinderen van 6 maanden 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
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 vaccin van Comirnaty, 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 vaccin van Comirnaty, 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.

Kinderen van 5 tot en met 11 jaar
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.

Zuigelingen en kinderen van 6 maanden tot en met 4 jaar
Als uw kind niet eerder een COVID-19-vaccin heeft gekregen, krijgt uw kind maximaal 2 doses (het totale aantal doses die nodig zijn als primaire kuur). Het wordt aanbevolen om de tweede dosis 8 weken na de eerste dosis te krijgen om de primaire kuur te voltooien.

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 10 microgram.

Als uw kind eerder een primaire vaccinatiekuur tegen COVID-19 heeft voltooid, 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 eerder 1 dosis of 2 doses van de primaire kuur van 3 doses van 3 microgram heeft gekregen, maar de primaire vaccinatiekuur met COVID-19 niet heeft voltooid, kan hij/zij aanvullende doses van Comirnaty JN.1 10 microgram krijgen. De tweede dosis kan 3 weken na de eerste dosis worden toegediend, gevolgd door een derde dosis ten minste 8 weken na de tweede dosis.

Zuigelingen en kinderen van 6 maanden tot en met 11 jaar met een afweersysteem van het lichaam dat minder goed werkt
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
- prikkelbaarheid (6 maanden tot jonger dan 2 jaar)
- pijn/gevoeligheid en zwelling op de plaats van injectie
- vermoeidheid, hoofdpijn
- sufheid (6 maanden tot jonger dan 2 jaar)
- spierpijn, gewrichtspijn
- koude rillingen, koorts
- diarree

Vaak voorkomende bijwerkingen: komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers
- misselijkheid
- overgeven (‘zeer vaak’ bij zwangere vrouwen van 18 jaar en ouder en bij personen van 2 tot en met 18 jaar bij wie het afweersysteem van het lichaam minder goed werkt)
- roodheid op de plaats van injectie (‘zeer vaak’ voor 6 maanden tot en met 11 jaar en bij personen van 2 jaar en ouder bij wie het afweersysteem van het lichaam minder goed werkt)
- 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 jonger dan 2 jaar) of jeuk
- minder trek in eten (‘zeer vaak’ voor 6 maanden tot jonger dan 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 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
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Duitsland

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

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:

Kinderen van 5 tot en met 11 jaar
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.

Zuigelingen en kinderen van 6 maanden tot en met 4 jaar
Als het kind geen COVID-19-vaccin heeft gekregen, moet Comirnaty JN.1 intramusculair worden toegediend als een primaire kuur van 2 doses van 0,2 ml. De tweede dosis moet 8 weken na de eerste dosis worden toegediend.

Als het kind een primaire kuur met een COVID-19-vaccin heeft voltooid, moet Comirnaty JN.1 intramusculair worden toegediend als een enkele dosis van 0,2 ml. 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.

Als het kind 1 dosis of 2 doses van de primaire reeks van 3 doses van 3 microgram heeft gekregen maar de primaire vaccinatiekuur niet heeft voltooid, kunnen aanvullende doses van Comirnaty JN.1 10 microgram worden gegeven. De tweede dosis kan 3 weken na de eerste dosis worden toegediend, gevolgd door een derde dosis ten minste 8 weken na de tweede dosis.

Immuungecompromitteerde zuigelingen en kinderen van 6 maanden tot en met 11 jaar
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 (zuigelingen en kinderen van 6 maanden 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
Zuigelingen en kinderen van 6 maanden 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 zuigelingen en kinderen van 6 maanden 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
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 vaccin van Comirnaty, 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 vaccin van Comirnaty, 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.

Kinderen van 5 tot en met 11 jaar
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.

Zuigelingen en kinderen van 6 maanden tot en met 4 jaar
Als uw kind niet eerder een COVID-19-vaccin heeft gekregen, krijgt uw kind maximaal 2 doses (het totale aantal doses die nodig zijn als primaire kuur). Het wordt aanbevolen om de tweede dosis 8 weken na de eerste dosis te krijgen om de primaire kuur te voltooien.

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 10 microgram.

Als uw kind eerder een primaire vaccinatiekuur tegen COVID-19 heeft voltooid, 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 eerder 1 dosis of 2 doses van de primaire kuur van 3 doses van 3 microgram heeft gekregen, maar de primaire vaccinatiekuur met COVID-19 niet heeft voltooid, kan hij/zij aanvullende doses van Comirnaty JN.1 10 microgram krijgen. De tweede dosis kan 3 weken na de eerste dosis worden toegediend, gevolgd door een derde dosis ten minste 8 weken na de tweede dosis.

Zuigelingen en kinderen van 6 maanden tot en met 11 jaar met een afweersysteem van het lichaam dat minder goed werkt
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
- prikkelbaarheid (6 maanden tot jonger dan 2 jaar)
- pijn/gevoeligheid en zwelling op de plaats van injectie
- vermoeidheid, hoofdpijn
- sufheid (6 maanden tot jonger dan 2 jaar)
- spierpijn, gewrichtspijn
- koude rillingen, koorts
- diarree

Vaak voorkomende bijwerkingen: komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers
- misselijkheid
- overgeven (‘zeer vaak’ bij zwangere vrouwen van 18 jaar en ouder en bij personen van 2 tot en met 18 jaar bij wie het afweersysteem van het lichaam minder goed werkt)
- roodheid op de plaats van injectie (‘zeer vaak’ voor 6 maanden tot en met 11 jaar en bij personen van 2 jaar en ouder bij wie het afweersysteem van het lichaam minder goed werkt)
- 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 jonger dan 2 jaar) of jeuk
- minder trek in eten (‘zeer vaak’ voor 6 maanden tot jonger dan 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.

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
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Duitsland

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

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:

Kinderen van 5 tot en met 11 jaar
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.

Zuigelingen en kinderen van 6 maanden tot en met 4 jaar
Als het kind geen COVID-19-vaccin heeft gekregen, moet Comirnaty JN.1 intramusculair worden toegediend als een primaire kuur van 2 doses van 0,2 ml. De tweede dosis moet 8 weken na de eerste dosis worden toegediend.

Als het kind een primaire kuur met een COVID-19-vaccin heeft voltooid, moet Comirnaty JN.1 intramusculair worden toegediend als een enkele dosis van 0,2 ml. 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.

Als het kind 1 dosis of 2 doses van de primaire reeks van 3 doses van 3 microgram heeft gekregen maar de primaire vaccinatiekuur niet heeft voltooid, kunnen aanvullende doses van Comirnaty JN.1 10 microgram worden gegeven. De tweede dosis kan 3 weken na de eerste dosis worden toegediend, gevolgd door een derde dosis ten minste 8 weken na de tweede dosis.

Immuungecompromitteerde zuigelingen en kinderen van 6 maanden tot en met 11 jaar
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 (zuigelingen en kinderen van 6 maanden 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 KP.2 30 microgram/dosis dispersie voor injectie (bevroren injectieflacons)
Volwassenen en jongeren vanaf 12 jaar
COVID-19-mRNA-vaccin
cemivameran

▼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 KP.2 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 KP.2 en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Comirnaty KP.2 is een vaccin dat wordt gebruikt om COVID-19, veroorzaakt door het coronavirus (SARS-CoV-2), te voorkomen.

Comirnaty KP.2 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 KP.2 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 KP.2 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 KP.2 minder is. Als het afweersysteem van uw lichaam minder goed werkt, is het mogelijk dat u aanvullende doses van Comirnaty KP.2 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 KP.2 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 KP.2 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 KP.2 kan op hetzelfde moment worden gegeven als een griepvaccin.

Bij volwassenen van 18 jaar en ouder kan Comirnaty KP.2 op hetzelfde moment worden gegeven als een pneumokokkenconjugaatvaccin (PCV).

Bij volwassenen van 18 jaar en ouder kan Comirnaty KP.2 op hetzelfde moment worden gegeven als een respiratoir syncytieel virus (RSV)-vaccin.

Bij oudere volwassenen van 65 jaar en ouder kan Comirnaty KP.2 op hetzelfde moment worden gegeven als een hoge dosis van een griepvaccin en een RSV-vaccin.

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 KP.2 tijdens de zwangerschap. Uit een grote hoeveelheid informatie over zwangere vrouwen die tijdens het tweede en derde trimester gevaccineerd zijn met het oorspronkelijk goedgekeurde vaccin van Comirnaty, 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 KP.2 kan tijdens de zwangerschap worden gebruikt.

Er zijn nog geen gegevens beschikbaar over het gebruik van Comirnaty KP.2 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 vaccin van Comirnaty, blijkt er geen risico te zijn op negatieve effecten bij pasgeborenen/baby's die borstvoeding krijgen. Comirnaty KP.2 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 KP.2 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 KP.2 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 KP.2 krijgt.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van Comirnaty KP.2? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk vaccin kan ook Comirnaty KP.2 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
- misselijkheid
- overgeven ('zeer vaak' bij zwangere vrouwen van 18 jaar en ouder en bij personen van 12 tot en met 18 jaar bij wie het afweersysteem van het lichaam minder goed werkt)
- roodheid op de plaats van injectie ('zeer vaak' bij personen van 12 jaar en ouder bij wie het afweersysteem van het lichaam minder goed werkt)
- 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) heet cemivameran.
  - Een injectieflacon voor eenmalige dosering bevat 1 dosis van 0,3 ml met elk 30 microgram cemivameran.
  - Een injectieflacon voor meervoudige dosering bevat 6 doses van 0,3 ml met elk 30 microgram cemivameran.
- 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 KP.2 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
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Duitsland

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

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 KP.2 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 KP.2 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 van bevroren injectieflacons
Comirnaty KP.2 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 KP.2 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 KP.2 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 KP.2 30 microgram/dosis dispersie voor injectie (injectieflacons van alleen gekoelde bewaring)
Volwassenen en jongeren vanaf 12 jaar
COVID-19-mRNA-vaccin
cemivameran

▼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 KP.2 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 KP.2 en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Comirnaty KP.2 is een vaccin dat wordt gebruikt om COVID-19, veroorzaakt door het coronavirus (SARS-CoV-2), te voorkomen.

Comirnaty KP.2 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 KP.2 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 KP.2 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 KP.2 minder is. Als het afweersysteem van uw lichaam minder goed werkt, is het mogelijk dat u aanvullende doses van Comirnaty KP.2 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 KP.2 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 KP.2 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 KP.2 kan op hetzelfde moment worden gegeven als een griepvaccin.

Bij volwassenen van 18 jaar en ouder kan Comirnaty KP.2 op hetzelfde moment worden gegeven als een pneumokokkenconjugaatvaccin (PCV).

Bij volwassenen van 18 jaar en ouder kan Comirnaty KP.2 op hetzelfde moment worden gegeven als een respiratoir syncytieel virus (RSV)-vaccin.

Bij oudere volwassenen van 65 jaar en ouder kan Comirnaty KP.2 op hetzelfde moment worden gegeven als een hoge dosis van een griepvaccin en een RSV-vaccin.

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 KP.2 tijdens de zwangerschap. Uit een grote hoeveelheid informatie over zwangere vrouwen die tijdens het tweede en derde trimester gevaccineerd zijn met het oorspronkelijk goedgekeurde vaccin van Comirnaty, 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 KP.2 kan tijdens de zwangerschap worden gebruikt.

Er zijn nog geen gegevens beschikbaar over het gebruik van Comirnaty KP.2 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 vaccin van Comirnaty, blijkt er geen risico te zijn op negatieve effecten bij pasgeborenen/baby's die borstvoeding krijgen. Comirnaty KP.2 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 KP.2 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 KP.2 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 KP.2 krijgt.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van Comirnaty KP.2? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk vaccin kan ook Comirnaty KP.2 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
- misselijkheid
- overgeven ('zeer vaak' bij zwangere vrouwen van 18 jaar en ouder en bij personen van 12 tot en met 18 jaar bij wie het afweersysteem van het lichaam minder goed werkt)
- roodheid op de plaats van injectie ('zeer vaak' bij personen van 12 jaar en ouder bij wie het afweersysteem van het lichaam minder goed werkt)
- 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 in de koelkast bij 2 °C tot 8 °C. NIET IN DE VRIEZER BEWAREN.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Vóór gebruik kunnen de ongeopende injectieflacons maximaal 12 uur bij een temperatuur tussen 8 °C en 30 °C worden bewaard en 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) heet cemivameran. Een injectieflacon voor meervoudige dosering bevat 6 doses van 0,3 ml met elk 30 microgram cemivameran.
- 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 KP.2 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 grijze plastic flip-offdop met aluminium verzegeling. Elke injectieflacon bevat 6 doses.

Verpakkingsgrootte van injectieflacons voor meervoudige dosering: 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
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Duitsland

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

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 KP.2 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 KP.2 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 van injectieflacons van alleen gekoelde bewaring
Comirnaty KP.2 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 KP.2 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.
- Ongeopende injectieflacons worden **bij 2 °C tot 8 °C bewaard**; de gedrukte uiterste houdbaarheidsdatum (EXP) mag niet worden overschreden.
- Vóór gebruik kan de ongeopende injectieflacon maximaal 12 uur bij een temperatuur tot 30 °C worden bewaard en 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 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.
- 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 KP.2 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 KP.2 30 microgram/dosis dispersie voor injectie in een voorgevulde spuit (glas)
Volwassenen en jongeren vanaf 12 jaar
COVID-19-mRNA-vaccin
cemivameran

▼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 KP.2 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 KP.2 en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Comirnaty KP.2 is een vaccin dat wordt gebruikt om COVID-19, veroorzaakt door het coronavirus (SARS-CoV-2), te voorkomen.

Comirnaty KP.2 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 KP.2 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 KP.2 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 KP.2 minder is. Als het afweersysteem van uw lichaam minder goed werkt, is het mogelijk dat u aanvullende doses van Comirnaty KP.2 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 KP.2 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 KP.2 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 KP.2 kan op hetzelfde moment worden gegeven als een griepvaccin.

Bij volwassenen van 18 jaar en ouder kan Comirnaty KP.2 op hetzelfde moment worden gegeven als een pneumokokkenconjugaatvaccin (PCV).

Bij volwassenen van 18 jaar en ouder kan Comirnaty KP.2 op hetzelfde moment worden gegeven als een respiratoir syncytieel virus (RSV)-vaccin.

Bij oudere volwassenen van 65 jaar en ouder kan Comirnaty KP.2 op hetzelfde moment worden gegeven als een hoge dosis van een griepvaccin en een RSV-vaccin.

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 KP.2 tijdens de zwangerschap. Uit een grote hoeveelheid informatie over zwangere vrouwen die tijdens het tweede en derde trimester gevaccineerd zijn met het oorspronkelijk goedgekeurde vaccin van Comirnaty, 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 KP.2 kan tijdens de zwangerschap worden gebruikt.

Er zijn nog geen gegevens beschikbaar over het gebruik van Comirnaty KP.2 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 vaccin van Comirnaty, blijkt er geen risico te zijn op negatieve effecten bij pasgeborenen/baby's die borstvoeding krijgen. Comirnaty KP.2 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 KP.2 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 KP.2 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 KP.2 krijgt.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van Comirnaty KP.2? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk vaccin kan ook Comirnaty KP.2 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
- misselijkheid
- overgeven ('zeer vaak' bij zwangere vrouwen van 18 jaar en ouder en bij personen van 12 tot en met 18 jaar bij wie het afweersysteem van het lichaam minder goed werkt)
- roodheid op de plaats van injectie ('zeer vaak' bij personen van 12 jaar en ouder bij wie het afweersysteem van het lichaam minder goed werkt)
- 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 in de koelkast 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) heet cemivameran. Elke voorgevulde spuit bevat 1 dosis van 0,3 ml met 30 microgram cemivameran.
- 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 KP.2 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
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Duitsland

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

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 KP.2 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 KP.2 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 KP.2 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 glazen voorgevulde spuiten
- Vóór gebruik kunnen de glazen 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 KP.2 10 microgram/dosis dispersie voor injectie
Zuigelingen en kinderen van 6 maanden tot en met 11 jaar
COVID-19-mRNA-vaccin
cemivameran

▼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 KP.2 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 KP.2 en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Comirnaty KP.2 is een vaccin dat wordt gebruikt om COVID-19, veroorzaakt door SARS-CoV-2, te voorkomen.

Comirnaty KP.2 10 microgram/dosis dispersie voor injectie wordt gegeven aan zuigelingen en kinderen van 6 maanden 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 KP.2 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 KP.2 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 KP.2 minder is. Als het afweersysteem van het lichaam van uw kind minder goed werkt, is het mogelijk dat hij/zij aanvullende doses van Comirnaty KP.2 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
Het vaccin wordt niet aanbevolen voor baby's jonger dan 6 maanden.

Gebruikt uw kind nog andere geneesmiddelen?
Gebruikt uw kind naast Comirnaty KP.2 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 KP.2 tijdens de zwangerschap. Uit een grote hoeveelheid informatie over zwangere vrouwen die tijdens het tweede en derde trimester gevaccineerd zijn met het oorspronkelijk goedgekeurde vaccin van Comirnaty, 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 KP.2 kan tijdens de zwangerschap worden gebruikt.

Er zijn nog geen gegevens beschikbaar over het gebruik van Comirnaty KP.2 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 vaccin van Comirnaty, blijkt er geen risico te zijn op negatieve effecten bij pasgeborenen/baby's die borstvoeding krijgen. Comirnaty KP.2 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 KP.2 wordt toegediend als een injectie van 0,3 ml in een spier van de bovenarm van uw kind.

Kinderen van 5 tot en met 11 jaar
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 KP.2 pas ten minste 3 maanden na de meest recente dosis krijgen.

Zuigelingen en kinderen van 6 maanden tot en met 4 jaar
Als uw kind niet eerder een COVID-19-vaccin heeft gekregen, krijgt uw kind maximaal 2 doses (het totale aantal doses die nodig zijn als primaire kuur). Het wordt aanbevolen om de tweede dosis 8 weken na de eerste dosis te krijgen om de primaire kuur te voltooien.

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 10 microgram.

Als uw kind eerder een primaire vaccinatiekuur tegen COVID-19 heeft voltooid, krijgt uw kind 1 injectie. Als uw kind eerder is gevaccineerd met een COVID-19-vaccin, mag uw kind een dosis van Comirnaty KP.2 pas ten minste 3 maanden na de meest recente dosis krijgen.

Als uw kind eerder 1 dosis of 2 doses van de primaire kuur van 3 doses van 3 microgram heeft gekregen, maar de primaire vaccinatiekuur met COVID-19 niet heeft voltooid, kan hij/zij aanvullende doses van Comirnaty KP.2 10 microgram krijgen. De tweede dosis kan 3 weken na de eerste dosis worden toegediend, gevolgd door een derde dosis ten minste 8 weken na de tweede dosis.

Zuigelingen en kinderen van 6 maanden tot en met 11 jaar met een afweersysteem van het lichaam dat minder goed werkt
Als het afweersysteem van het lichaam van uw kind minder goed werkt, is het mogelijk dat hij/zij aanvullende doses van Comirnaty KP.2 krijgt.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van Comirnaty KP.2? Neem dan contact op met de arts, apotheker of verpleegkundige van uw kind.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk vaccin kan ook Comirnaty KP.2 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 jonger dan 2 jaar)
- pijn/gevoeligheid en zwelling op de plaats van injectie
- vermoeidheid, hoofdpijn
- sufheid (6 maanden tot jonger dan 2 jaar)
- spierpijn, gewrichtspijn
- koude rillingen, koorts
- diarree

Vaak voorkomende bijwerkingen: komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers
- misselijkheid
- overgeven (‘zeer vaak’ bij zwangere vrouwen van 18 jaar en ouder en bij personen van 2 tot en met 18 jaar bij wie het afweersysteem van het lichaam minder goed werkt)
- roodheid op de plaats van injectie (‘zeer vaak’ voor 6 maanden tot en met 11 jaar en bij personen van 2 jaar en ouder bij wie het afweersysteem van het lichaam minder goed werkt)
- 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 jonger dan 2 jaar) of jeuk
- minder trek in eten (‘zeer vaak’ voor 6 maanden tot jonger dan 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.

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) heet cemivameran.
  - Een injectieflacon voor eenmalige dosering bevat 1 dosis van 0,3 ml met 10 microgram cemivameran per dosis.
  - Een injectieflacon voor meervoudige dosering bevat 6 doses van 0,3 ml met 10 microgram cemivameran 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 KP.2 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
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Duitsland

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

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:

Kinderen van 5 tot en met 11 jaar
Comirnaty KP.2 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 KP.2 ten minste 3 maanden na de meest recente dosis van een COVID-19-vaccin worden toegediend.

Zuigelingen en kinderen van 6 maanden tot en met 4 jaar
Als het kind geen COVID-19-vaccin heeft gekregen, moet Comirnaty KP.2 intramusculair worden toegediend als een primaire kuur van 2 doses van 0,2 ml. De tweede dosis moet 8 weken na de eerste dosis worden toegediend.

Als het kind een primaire kuur met een COVID-19-vaccin heeft voltooid, moet Comirnaty KP.2 intramusculair worden toegediend als een enkele dosis van 0,2 ml. Voor personen die eerder zijn gevaccineerd met een COVID-19-vaccin, moet Comirnaty KP.2 ten minste 3 maanden na de meest recente dosis van een COVID-19-vaccin worden toegediend.

Als het kind 1 dosis of 2 doses van de primaire reeks van 3 doses van 3 microgram heeft gekregen maar de primaire vaccinatiekuur niet heeft voltooid, kunnen aanvullende doses van Comirnaty KP.2 10 microgram worden gegeven. De tweede dosis kan 3 weken na de eerste dosis worden toegediend, gevolgd door een derde dosis ten minste 8 weken na de tweede dosis.

Immuungecompromitteerde zuigelingen en kinderen van 6 maanden tot en met 11 jaar
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 KP.2 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 KP.2 10 microgram/dosis dispersie voor injectie** is (zuigelingen en kinderen van 6 maanden 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 KP.2 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 LP.8.1 30 microgram/dosis dispersie voor injectie (bevroren injectieflacons)
Volwassenen en jongeren vanaf 12 jaar
COVID-19-mRNA-vaccin
mRNA dat codeert voor LP.8.1

▼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 LP.8.1 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 LP.8.1 en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Comirnaty LP.8.1 is een vaccin dat wordt gebruikt om COVID-19, veroorzaakt door het coronavirus (SARS-CoV-2), te voorkomen.

Comirnaty LP.8.1 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 LP.8.1 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 LP.8.1 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 LP.8.1 minder is. Als het afweersysteem van uw lichaam minder goed werkt, is het mogelijk dat u aanvullende doses van Comirnaty LP.8.1 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 LP.8.1 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 LP.8.1 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 LP.8.1 kan op hetzelfde moment worden gegeven als een griepvaccin.

Bij volwassenen van 18 jaar en ouder kan Comirnaty LP.8.1 op hetzelfde moment worden gegeven als een pneumokokkenconjugaatvaccin (PCV).

Bij volwassenen van 18 jaar en ouder kan Comirnaty LP.8.1 op hetzelfde moment worden gegeven als een respiratoir syncytieel virus (RSV)-vaccin.

Bij oudere volwassenen van 65 jaar en ouder kan Comirnaty LP.8.1 op hetzelfde moment worden gegeven als een hoge dosis van een griepvaccin en een RSV-vaccin.

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 LP.8.1 tijdens de zwangerschap. Uit een grote hoeveelheid informatie over zwangere vrouwen die tijdens het tweede en derde trimester gevaccineerd zijn met het oorspronkelijk goedgekeurde vaccin van Comirnaty, 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 LP.8.1 kan tijdens de zwangerschap worden gebruikt.

Er zijn nog geen gegevens beschikbaar over het gebruik van Comirnaty LP.8.1 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 vaccin van Comirnaty, blijkt er geen risico te zijn op negatieve effecten bij pasgeborenen/baby's die borstvoeding krijgen. Comirnaty LP.8.1 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 LP.8.1 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 LP.8.1 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 LP.8.1 krijgt.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van Comirnaty LP.8.1? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk vaccin kan ook Comirnaty LP.8.1 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
- misselijkheid
- overgeven ('zeer vaak' bij zwangere vrouwen van 18 jaar en ouder en bij personen van 12 tot en met 18 jaar bij wie het afweersysteem van het lichaam minder goed werkt)
- roodheid op de plaats van injectie ('zeer vaak' bij personen van 12 jaar en ouder bij wie het afweersysteem van het lichaam minder goed werkt)

- 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.

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) heet mRNA dat codeert voor LP.8.1. Een injectieflacon voor meervoudige dosering bevat 6 doses van 0,3 ml met elk 30 microgram mRNA dat codeert voor LP.8.1.
- 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 LP.8.1 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 grijze plastic flip-offdop met aluminium verzegeling. Elke injectieflacon bevat 6 doses.

Verpakkingsgrootte van injectieflacons voor meervoudige dosering: 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
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Duitsland

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

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 LP.8.1 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 LP.8.1 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 van bevroren injectieflacons
Comirnaty LP.8.1 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 LP.8.1 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. 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.
- Reinig op aseptische wijze de stop van de injectieflacon met een antiseptisch doekje voor eenmalig gebruik.
- Trek 0,3 ml Comirnaty LP.8.1 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 LP.8.1 30 microgram/dosis dispersie voor injectie (injectieflacons van alleen gekoelde bewaring)
Volwassenen en jongeren vanaf 12 jaar
COVID-19-mRNA-vaccin
mRNA dat codeert voor LP.8.1

▼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 LP.8.1 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 LP.8.1 en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Comirnaty LP.8.1 is een vaccin dat wordt gebruikt om COVID-19, veroorzaakt door het coronavirus (SARS-CoV-2), te voorkomen.

Comirnaty LP.8.1 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 LP.8.1 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 LP.8.1 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 LP.8.1 minder is. Als het afweersysteem van uw lichaam minder goed werkt, is het mogelijk dat u aanvullende doses van Comirnaty LP.8.1 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 LP.8.1 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 LP.8.1 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 LP.8.1 kan op hetzelfde moment worden gegeven als een griepvaccin.

Bij volwassenen van 18 jaar en ouder kan Comirnaty LP.8.1 op hetzelfde moment worden gegeven als een pneumokokkenconjugaatvaccin (PCV).

Bij volwassenen van 18 jaar en ouder kan Comirnaty LP.8.1 op hetzelfde moment worden gegeven als een respiratoir syncytieel virus (RSV)-vaccin.

Bij oudere volwassenen van 65 jaar en ouder kan Comirnaty LP.8.1 op hetzelfde moment worden gegeven als een hoge dosis van een griepvaccin en een RSV-vaccin.

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 LP.8.1 tijdens de zwangerschap. Uit een grote hoeveelheid informatie over zwangere vrouwen die tijdens het tweede en derde trimester gevaccineerd zijn met het oorspronkelijk goedgekeurde vaccin van Comirnaty, 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 LP.8.1 kan tijdens de zwangerschap worden gebruikt.

Er zijn nog geen gegevens beschikbaar over het gebruik van Comirnaty LP.8.1 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 vaccin van Comirnaty, blijkt er geen risico te zijn op negatieve effecten bij pasgeborenen/baby's die borstvoeding krijgen. Comirnaty LP.8.1 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 LP.8.1 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 LP.8.1 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 LP.8.1 krijgt.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van Comirnaty LP.8.1? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk vaccin kan ook Comirnaty LP.8.1 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
- misselijkheid

- overgeven (‘zeer vaak’ bij zwangere vrouwen van 18 jaar en ouder en bij personen van 12 tot en met 18 jaar bij wie het afweersysteem van het lichaam minder goed werkt)
- roodheid op de plaats van injectie (‘zeer vaak’ bij personen van 12 jaar en ouder bij wie het afweersysteem van het lichaam minder goed werkt)
- 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 in de koelkast bij 2 °C tot 8 °C. NIET IN DE VRIEZER BEWAREN.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Vóór gebruik kunnen de ongeopende injectieflacons maximaal 12 uur bij een temperatuur tussen 8 °C en 30 °C worden bewaard en 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) heet mRNA dat codeert voor LP.8.1. Een injectieflacon voor meervoudige dosering bevat 6 doses van 0,3 ml met elk 30 microgram mRNA dat codeert voor LP.8.1.
- 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 LP.8.1 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 grijze plastic flip-offdop met aluminium verzegeling. Elke injectieflacon bevat 6 doses.

Verpakkingsgrootte van injectieflacons voor meervoudige dosering: 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
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Duitsland

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

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 LP.8.1 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 LP.8.1 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 van injectieflacons van alleen gekoelde bewaring
Comirnaty LP.8.1 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 LP.8.1 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.
- Ongeopende injectieflacons worden **bij 2 °C tot 8 °C bewaard**; de gedrukte uiterste houdbaarheidsdatum (EXP) mag niet worden overschreden.
- Vóór gebruik kan de ongeopende injectieflacon maximaal 12 uur bij een temperatuur tot 30 °C worden bewaard en 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 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.
- 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 LP.8.1 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 LP.8.1 30 microgram/dosis dispersie voor injectie in een voorgevulde spuit (glas)
Volwassenen en jongeren vanaf 12 jaar
COVID-19-mRNA-vaccin
mRNA dat codeert voor LP.8.1

▼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 LP.8.1 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 LP.8.1 en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Comirnaty LP.8.1 is een vaccin dat wordt gebruikt om COVID-19, veroorzaakt door het coronavirus (SARS-CoV-2), te voorkomen.

Comirnaty LP.8.1 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 LP.8.1 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 LP.8.1 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 LP.8.1 minder is. Als het afweersysteem van uw lichaam minder goed werkt, is het mogelijk dat u aanvullende doses van Comirnaty LP.8.1 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 LP.8.1 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 LP.8.1 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 LP.8.1 kan op hetzelfde moment worden gegeven als een griepvaccin.

Bij volwassenen van 18 jaar en ouder kan Comirnaty LP.8.1 op hetzelfde moment worden gegeven als een pneumokokkenconjugaatvaccin (PCV).

Bij volwassenen van 18 jaar en ouder kan Comirnaty LP.8.1 op hetzelfde moment worden gegeven als een respiratoir syncytieel virus (RSV)-vaccin.

Bij oudere volwassenen van 65 jaar en ouder kan Comirnaty LP.8.1 op hetzelfde moment worden gegeven als een hoge dosis van een griepvaccin en een RSV-vaccin.

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 LP.8.1 tijdens de zwangerschap. Uit een grote hoeveelheid informatie over zwangere vrouwen die tijdens het tweede en derde trimester gevaccineerd zijn met het oorspronkelijk goedgekeurde vaccin van Comirnaty, 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 LP.8.1 kan tijdens de zwangerschap worden gebruikt.

Er zijn nog geen gegevens beschikbaar over het gebruik van Comirnaty LP.8.1 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 vaccin van Comirnaty, blijkt er geen risico te zijn op negatieve effecten bij pasgeborenen/baby's die borstvoeding krijgen. Comirnaty LP.8.1 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 LP.8.1 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 LP.8.1 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 LP.8.1 krijgt.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van Comirnaty LP.8.1? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk vaccin kan ook Comirnaty LP.8.1 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
- misselijkheid
- overgeven ('zeer vaak' bij zwangere vrouwen van 18 jaar en ouder en bij personen van 12 tot en met 18 jaar bij wie het afweersysteem van het lichaam minder goed werkt)
- roodheid op de plaats van injectie ('zeer vaak' bij personen van 12 jaar en ouder bij wie het afweersysteem van het lichaam minder goed werkt)

- 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 in de koelkast 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) heet mRNA dat codeert voor LP.8.1. Elke voorgevulde spuit bevat 1 dosis van 0,3 ml met 30 microgram mRNA dat codeert voor LP.8.1.
- 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 LP.8.1 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.

Verpakkingsgrootten:
1 voorgevulde spuit
10 voorgevulde spuiten
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
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Duitsland

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

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 LP.8.1 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 LP.8.1 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 LP.8.1 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 glazen voorgevulde spuiten
- Vóór gebruik kunnen de glazen 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 LP.8.1 10 microgram/dosis dispersie voor injectie
Zuigelingen en kinderen van 6 maanden tot en met 11 jaar
COVID-19-mRNA-vaccin
mRNA dat codeert voor LP.8.1

▼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 LP.8.1 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 LP.8.1 en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Comirnaty LP.8.1 is een vaccin dat wordt gebruikt om COVID-19, veroorzaakt door SARS-CoV-2, te voorkomen.

Comirnaty LP.8.1 10 microgram/dosis dispersie voor injectie wordt gegeven aan zuigelingen en kinderen van 6 maanden 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 LP.8.1 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 LP.8.1 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 LP.8.1 minder is. Als het afweersysteem van het lichaam van uw kind minder goed werkt, is het mogelijk dat hij/zij aanvullende doses van Comirnaty LP.8.1 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
Het vaccin wordt niet aanbevolen voor baby's jonger dan 6 maanden.

Gebruikt uw kind nog andere geneesmiddelen?
Gebruikt uw kind naast Comirnaty LP.8.1 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 LP.8.1 tijdens de zwangerschap. Uit een grote hoeveelheid informatie over zwangere vrouwen die tijdens het tweede en derde trimester gevaccineerd zijn met het oorspronkelijk goedgekeurde vaccin van Comirnaty, 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 LP.8.1 kan tijdens de zwangerschap worden gebruikt.

Er zijn nog geen gegevens beschikbaar over het gebruik van Comirnaty LP.8.1 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 vaccin van Comirnaty, blijkt er geen risico te zijn op negatieve effecten bij pasgeborenen/baby's die borstvoeding krijgen. Comirnaty LP.8.1 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 LP.8.1 wordt toegediend als een injectie van 0,3 ml in een spier van de bovenarm van uw kind.

Kinderen van 5 tot en met 11 jaar
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 LP.8.1 pas ten minste 3 maanden na de meest recente dosis krijgen.

Zuigelingen en kinderen van 6 maanden tot en met 4 jaar
Als uw kind niet eerder een COVID-19-vaccin heeft gekregen, krijgt uw kind maximaal 2 doses (het totale aantal doses die nodig zijn als primaire kuur). Het wordt aanbevolen om de tweede dosis 8 weken na de eerste dosis te krijgen om de primaire kuur te voltooien.

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 10 microgram.

Als uw kind eerder een primaire vaccinatiekuur tegen COVID-19 heeft voltooid, krijgt uw kind 1 injectie. Als uw kind eerder is gevaccineerd met een COVID-19-vaccin, mag uw kind een dosis van Comirnaty LP.8.1 pas ten minste 3 maanden na de meest recente dosis krijgen.

Als uw kind eerder 1 dosis of 2 doses van de primaire kuur van 3 doses van 3 microgram heeft gekregen, maar de primaire vaccinatiekuur met COVID-19 niet heeft voltooid, kan hij/zij aanvullende doses van Comirnaty LP.8.1 10 microgram krijgen. De tweede dosis kan 3 weken na de eerste dosis worden toegediend, gevolgd door een derde dosis ten minste 8 weken na de tweede dosis.

Zuigelingen en kinderen van 6 maanden tot en met 11 jaar met een afweersysteem van het lichaam dat minder goed werkt
Als het afweersysteem van het lichaam van uw kind minder goed werkt, is het mogelijk dat hij/zij aanvullende doses van Comirnaty LP.8.1 krijgt.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van Comirnaty LP.8.1? Neem dan contact op met de arts, apotheker of verpleegkundige van uw kind.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk vaccin kan ook Comirnaty LP.8.1 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 jonger dan 2 jaar)
- pijn/gevoeligheid en zwelling op de plaats van injectie
- vermoeidheid, hoofdpijn
- sufheid (6 maanden tot jonger dan 2 jaar)
- spierpijn, gewrichtspijn
- koude rillingen, koorts
- diarree

Vaak voorkomende bijwerkingen: komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers
- misselijkheid
- overgeven (‘zeer vaak’ bij zwangere vrouwen van 18 jaar en ouder en bij personen van 2 tot en met 18 jaar bij wie het afweersysteem van het lichaam minder goed werkt)
- roodheid op de plaats van injectie (‘zeer vaak’ voor 6 maanden tot en met 11 jaar en bij personen van 2 jaar en ouder bij wie het afweersysteem van het lichaam minder goed werkt)
- 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 jonger dan 2 jaar) of jeuk
- minder trek in eten (‘zeer vaak’ voor 6 maanden tot jonger dan 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.

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) heet mRNA dat codeert voor LP.8.1.
  - Een injectieflacon voor eenmalige dosering bevat 1 dosis van 0,3 ml met 10 microgram mRNA dat codeert voor LP.8.1 per dosis.
  - Een injectieflacon voor meervoudige dosering bevat 6 doses van 0,3 ml met 10 microgram mRNA dat codeert voor LP.8.1 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 LP.8.1 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
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Duitsland

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

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:

Kinderen van 5 tot en met 11 jaar
Comirnaty LP.8.1 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 LP.8.1 ten minste 3 maanden na de meest recente dosis van een COVID-19-vaccin worden toegediend.

Zuigelingen en kinderen van 6 maanden tot en met 4 jaar
Als het kind geen COVID-19-vaccin heeft gekregen, moet Comirnaty LP.8.1 intramusculair worden toegediend als een primaire kuur van 2 doses van 0,2 ml. De tweede dosis moet 8 weken na de eerste dosis worden toegediend.

Als het kind een primaire kuur met een COVID-19-vaccin heeft voltooid, moet Comirnaty LP.8.1 intramusculair worden toegediend als een enkele dosis van 0,2 ml. Voor personen die eerder zijn gevaccineerd met een COVID-19-vaccin, moet Comirnaty LP.8.1 ten minste 3 maanden na de meest recente dosis van een COVID-19-vaccin worden toegediend.

Als het kind 1 dosis of 2 doses van de primaire reeks van 3 doses van 3 microgram heeft gekregen maar de primaire vaccinatiekuur niet heeft voltooid, kunnen aanvullende doses van Comirnaty LP.8.1 10 microgram worden gegeven. De tweede dosis kan 3 weken na de eerste dosis worden toegediend, gevolgd door een derde dosis ten minste 8 weken na de tweede dosis.

Immuungecompromitteerde zuigelingen en kinderen van 6 maanden tot en met 11 jaar
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 LP.8.1 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 LP.8.1 10 microgram/dosis dispersie voor injectie** is (zuigelingen en kinderen van 6 maanden 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 LP.8.1 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.