

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

**Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mikrogrammaa/annos injektioneste, dispersio**  
COVID-19-mRNA-rokote

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Tämä on kerta- tai moniannosinjektiopullo, jossa on sininen korkki. Ei saa laimentaa ennen käyttöä.

Yksi kerta-annosinjektiopullo sisältää yhden 0,3 ml:n annoksen, katso kohdat 4.2 ja 6.6.

Yksi moniannosinjektiopullo (2,25 ml) sisältää kuusi 0,3 ml:n annosta, ks. kohdat 4.2 ja 6.6.

Yksi annos (0,3 ml) sisältää 10 mikrogrammaa rakstotsinameraania, COVID-19-mRNA-rokotetta (nukleosidimuokattu, pakattuna lipidinanopartikkeleihin).

Rakstotsinameraani on yksijuosteinen lähetti-RNA (mRNA), jossa on päätelty 5'-pää. Lähetti-RNA on tuotettu käyttämällä solutonta *in vitro* -transkriptiota vastaavista DNA-templaateista, jotka koodaavat SARS-CoV-2-viruksen (Omicron XBB.1.5) piikkiproteiinia (S).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, dispersio.

Rokote on väritön tai hieman opalisoiva pakastettu dispersio (pH: 6,9–7,9).

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mikrogrammaa/annos injektioneste, dispersio, on tarkoitettu 5–11-vuotiaiden lasten aktiiviseen immunisaatioon SARS-CoV-2-viruksen aiheuttamaa COVID-19:ää vastaan.

Tätä rokotetta on käytettävä viranomaisten suositusten mukaisesti.

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

#### 5–11-vuotiaat lapset (ts. 5-vuotiaista alle 12-vuotiaisiin)

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mikrogrammaa/annos injektioneste, dispersio injektoidaan lihakseen yksittäisenä 0,3 ml:n annoksena 5–11-vuotiaille lapsille aikaisemmasta COVID-19-rokotusstatuksesta riippumatta (ks. kohdat 4.4 ja 5.1)

Jos henkilö on aikaisemmin saanut COVID-19-rokotuksen, Comirnaty Omicron XBB.1.5 annetaan vähintään 3 kuukautta viimeisimmän COVID-19-rokotuksen jälkeen.

### Vaikeasti immuunipuutteiset, vähintään 5-vuotiaat henkilöt

Vaikeasti immuunipuutteisille henkilöille voidaan antaa lisäannoksia kansallisten suositusten mukaisesti (ks. kohta 4.4).

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mikrogrammaa/annos -rokotetta saa käyttää ainoastaan 5–11-vuotiaille lapsille.

### Pediatriset potilaat

Valmisteesta on olemassa pediatria-annosmuotoja, jotka on tarkoitettu 6 kuukauden – 4 vuoden ikäisille lapsille. Katso lisätietoja muiden annosmuotojen valmisteyhteenvedosta.

Rokotteen turvallisuutta ja tehoa alle 6 kuukauden ikäisille imeväisille ei ole vielä varmistettu.

### Antotapa

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mikrogrammaa/annos injektioneste, dispersio, annetaan lihakseen (ks. kohta 6.6). Ei saa laimentaa ennen käyttöä.

Suosittelut antokohta on hartialihaks.

Rokotetta ei saa pistää verisuoneeseen (i.v.), subkutaanisti (ihon alle) eikä intradermaalisti (ihonsisäisesti).

Rokotetta ei saa sekoittaa samassa ruiskussa muiden rokotteiden tai lääkevalmisteiden kanssa.

Ks. kohdasta 4.4 tehtävät varotoimet ennen rokotteiden antamista.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet rokotteiden sulattamisesta, käsittelemisestä ja hävittämisestä.

### Kerta-annosinjektiopullot

Comirnaty Omicron XBB.1.5 -kerta-annosinjektiopullo sisältää yhden 0,3 ml:n annoksen rokotetta.

- Vedä yksi 0,3 ml:n Comirnaty Omicron XBB.1.5 -annos.
- Hävitä injektiopullo ja mahdollinen yli jäänyt määrä.
- Älä yhdistä eri injektiopulloista yli jäänyttä rokotetta keskenään.

### Moniannosinjektiopullot

Comirnaty Omicron XBB.1.5 -moniannosinjektiopullot sisältävät kuusi 0,3 ml:n annosta rokotetta. Jotta yhdestä injektiopullostsa saataisiin vedettyä 6 annosta, on käytettävä pienen kuolleisuuden tilavuuden ruisku- ja/tai neuloja. Ruisku- ja neulayhdistelmän kuollut tilavuus ei saa olla yli 35 mikrolitraa. Jos käytetään vakioruisku- ja -neuloja, liuosta ei ehkä ole riittävästi, jotta yhdestä injektiopullostsa voitaisiin vetää kuusi annosta. Ruiskun ja neulan tyyppistä riippumatta:

- jokaisessa annoksessa on oltava 0,3 ml rokotetta
- jos injektiopullossa jäljellä olevasta määrästä ei voida saada täyttä 0,3 ml:n annosta, hävitä injektiopullo ja mahdollinen yli jäänyt määrä
- älä yhdistä eri injektiopulloista yli jäänyttä rokotetta keskenään.

## **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

## **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

### Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

### Yleisiä suosituksia

#### Yliherkkyys ja anafylaksia

Anafylaksiatapauksia on raportoitu. Asianmukainen hoito ja valvonta on aina oltava saatavilla anafylaktisen reaktion varalta rokotteen antamisen jälkeen.

Huolellista tarkkailua vähintään 15 minuutin ajan suositellaan rokottamisen jälkeen. Henkilöille, jotka ovat saaneet anafylaktisen reaktion aikaisemmasta Comirnaty-annoksesta, ei pidä antaa uutta rokoteannosta.

#### Sydänlihastulehdus ja sydänpussitulehdus

Riski sydänlihastulehdukseen ja sydänpussitulehdukseen Comirnaty-rokotuksen jälkeen on suurentunut. Nämä sairaudet voivat kehittyä jo muutaman päivän kuluessa rokotuksesta, ja niitä on ilmennyt pääasiassa 14 vuorokauden kuluessa. Niitä on havaittu useimmiten toisen rokotuksen jälkeen, ja yleisimmin nuorilla miehillä (ks. kohta 4.8). Saatavissa olevat tiedot osoittavat, että useimmat potilaat toipuvat. Joissakin tapauksissa tarvittiin tehohoitoa, ja kuolemaan johtaneita tapauksia on todettu.

Terveydenhuollon ammattilaisten on seurattava rokotettuja valppaasti sydänlihastulehduksen ja sydänpussitulehduksen merkkien ja oireiden varalta. Rokotettuja (vanhemmat ja huoltajat mukaan lukien) on kehotettava hakeutumaan välittömästi lääkäriin, jos heille kehittyy sydänlihastulehdukseen tai sydänpussitulehdukseen viittaavia oireita, kuten (äkillistä ja jatkuvaa) rintakipua, hengenahdistusta tai sydämentykytystä rokotuksen jälkeen.

Terveydenhuollon ammattilaisten on perehdyttävä ohjeisiin ja/tai kysyttävä neuvoa asiantuntijoilta sairauden diagnosoimista ja hoitamista varten.

#### Ahdistukseen liittyvät reaktiot

Ahdistukseen liittyviä reaktioita, kuten vasovagaalisia reaktioita (synkopee), hyperventilaatiota tai stressiin liittyviä reaktioita (esim. huimaus, sydämentykytys, sykkeen kiihtyminen, verenpaineen muutokset, parestesia, hypestesia ja hikoilu), voi ilmetä itse rokotustoimenpiteen yhteydessä. Stressiin liittyvät reaktiot ovat tilapäisiä ja korjaantuvat itsestään. Rokotettavia tulee kehottaa kertomaan mahdollisista oireista rokottajalle, jotta ne voidaan arvioida. On tärkeää, että on varauduttu estämään pyörtymisen aiheuttamat loukkaantumiset.

#### Samanaikainen sairaus

Rokotteen antamista on lykättävä, jos rokotettavalla on akuutti vaikea kuumesairaus tai akuutti infektio. Lievä infektio ja/tai matala kuume eivät ole syy viivästyttää rokottamista.

#### Trombosytopenia ja hyytymishäiriöt

Kuten muutkin lihakseen annettavat injektiot, rokote on annettava varoen henkilöille, jotka saavat antikoagulanttihoitoa tai joilla on trombosytopenia tai muu hyytymishäiriö (kuten hemofilia), koska näillä henkilöillä voi ilmetä verenvuotoa tai mustelmia lihaksensisäisen pistoksen jälkeen.

#### Immuunipuutteiset henkilöt

Rokotteen tehoa ja turvallisuutta ei ole arvioitu immuunipuutteisilla henkilöillä, kuten immunosuppressiohoitoa saavilla. Comirnaty Omicron XBB.1.5 -rokotteen teho voi olla heikompi immuunipuutteisilla yksilöillä.

#### Suojan kesto

Rokotteen aikaansaaman suojan kestoa ei tunneta, koska sitä vielä määritetään meneillään olevissa kliinisissä tutkimuksissa.

#### Rokotteen tehon rajoitukset

Kuten kaikkien rokotteiden kohdalla, Comirnaty Omicron XBB.1.5 -rokote ei ehkä suojaa kaikkia rokotteen saajia. Rokotetut eivät ehkä ole täysin suojattuja ennen kuin 7 vuorokautta rokotuksen jälkeen.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Samanaikaista Comirnaty Omicron XBB.1.5 -rokotteen antoa muiden rokotteiden kanssa ei ole tutkittu.

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Raskaus

Tietoja Comirnaty Omicron XBB.1.5 -rokotteen käytöstä raskauden aikana ei ole vielä saatavilla.

Suuri määrä havainnointitietoa naisista, jotka saivat ensimmäisen käyttöön hyväksytyyn Comirnaty-rokotteen raskauden toisella tai kolmannella raskauskolmanneksella, ei ole kuitenkaan osoittanut raskauden lopputuloksiin liittyvien haitallisten vaikutusten lisääntymistä. Vaikka tiedot raskaustuloksista ensimmäisen kolmanneksen aikana saadun rokotuksen jälkeen ovat niukkoja, suurentunutta keskenmenoriskiä ei ole havaittu. Eläinkokeet eivät osoita suoria tai epäsuoria haitallisia vaikutuksia raskauteen, alkio-/sikiökehitykseen, synnytykseen tai syntymänjälkeisen kehitykseen (ks. kohta 5.3). Muita rokotevariantteja koskevan saatavilla olevan tiedon perusteella Comirnaty Omicron XBB.1.5 -rokotetta voi käyttää raskauden aikana.

##### Imetys

Tietoja Comirnaty Omicron XBB.1.5 -rokotteen käytöstä imetyksen aikana ei ole vielä saatavilla.

Ei ole kuitenkaan odotettavissa vaikutuksia vastasyntyneisiin tai imeväisiin, sillä rokotteen systeeminen altistus rintaruokkivalle naiselle on merkityksetön. Havainnointitiedot ensimmäisen käyttöön hyväksytyyn Comirnaty-rokotuksen saamisen jälkeen imettäneistä naisista eivät ole osoittaneet vastasyntyneisiin/imeväisiin kohdistuvaa haittavaikutusten riskiä. Comirnaty Omicron XBB.1.5 -rokotetta voi käyttää rintaruokinnan aikana.

##### Hedelmällisyys

Eläinkokeet eivät osoita suoraa tai epäsuoraa haitallista vaikutusta lisääntymistoksisuuden osalta (ks. kohta 5.3).

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Comirnaty Omicron XBB.1.5 -valmisteella ei ole haitallista vaikutusta tai on vain vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Jotkin kohdassa 4.8 mainituista vaikutuksista voivat kuitenkin väliaikaisesti vaikuttaa ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

##### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Comirnaty Omicron XBB.1.5 -valmisteen turvallisuus pääteltiin aiempia Comirnaty-rokotteita koskevien turvallisuustietojen perusteella.

##### *5–11-vuotiaat (ts. 5-vuotiaista alle 12-vuotiaisiin) lapset – 2 annoksen jälkeen*

Tutkimuksessa 3 yhteensä 3 109 5–11-vuotiasta lasta sai vähintään yhden ensimmäisen käyttöön hyväksytyyn Comirnaty 10 mikrogrammaa -rokoteannoksen ja yhteensä 1 538 5–11-vuotiasta lasta sai lumerokotteen. Tutkimuksen 3 analyysihetkellä, kun tiedonkeruun määräpäivä oli 20. toukokuuta 2022, yhteensä 2 206:ta (1 481 Comirnaty 10 mikrogrammaa -valmistetta saanutta ja 725 lumerokotteen saanutta) lasta oli seurattu vähintään 4 kuukautta toisen annoksen saamisen jälkeen lumelääkekontrolloidun sokkoutetun seurantajakson aikana. Tutkimukseen 3 kuuluva turvallisuuden arviointi on käynnissä.

Comirnaty-valmisteen yleinen turvallisuusprofiili 5–11-vuotiailla osallistujilla oli samankaltainen kuin vähintään 16-vuotiailla osallistujilla. Yleisimmät haittavaikutukset kaksi annosta saaneilla 5–

11-vuotiailla lapsilla olivat injektiokohdan kipu (> 80 %), väsymys (> 50 %), päänsärky (> 30 %), injektiokohdan punoitus ja turvotus ( $\geq$  20 %), lihaskipu, vilunväristykset ja ripuli (> 10 %).

#### *5–11-vuotiaat (5-vuotiaista alle 12-vuotiaisiin) lapset – tehosteannoksen jälkeen*

Tutkimuksen 3 alaryhmässä yhteensä 2 408 iältään 5–11-vuotiasta lasta sai Comirnaty 10 mikrog -tehosteannoksen vähintään 5 kuukautta (vaihteluväli 5,3–19,4 kuukautta) perussarjan saamisen jälkeen. Tutkimuksen 3 faasien 2/3 alaryhmän analyysi perustuu tiedonkeruun katkaisupäivään, 28. helmikuuta 2023 mennessä kerättyihin tietoihin (seuranta-ajan mediaani 6,4 kuukautta).

Tehosteannoksen yleinen turvallisuusprofiili vastasi perussarjan jälkeen havaittua turvallisuusprofiilia. 5–11-vuotiaiden lasten yleisimmät haittavaikutukset tehosteannoksen saamisen jälkeen olivat injektiokohdan kipu (> 60 %), väsymys (> 30 %), päänsärky (> 20 %), lihaskipu, vilunväristykset, injektiokohdan punoitus ja turvotus (> 10 %).

#### *12–15-vuotiaat nuoret – 2 annoksen jälkeen*

Tutkimuksen 2 pitkän aikavälin turvallisuusseurannan analyysiin sisältyneistä nuorista 2 260 (1 131 Comirnaty -ryhmässä ja 1 129 lumeryhmässä) oli 12–15-vuotiaita. Näistä nuorista 1 559:ää (786:ta Comirnaty-ryhmässä ja 773:a lumeryhmässä) on seurattu vähintään 4 kuukauden ajan toisen annoksen jälkeen.

Comirnaty-valmisteen yleinen turvallisuusprofiili 12–15-vuotiailla nuorilla oli samankaltainen kuin vähintään 16-vuotiailla osallistujilla. 12–15-vuotiaiden, 2 annosta saaneiden nuorten yleisimpiä haittavaikutuksia olivat injektiokohdan kipu (> 90 %), väsymys ja päänsärky (> 70 %), lihaskipu ja vilunväristykset (> 40 %), nivelsärky ja kuume (> 20 %).

#### *Vähintään 16-vuotiaat osallistajat – 2 annoksen jälkeen*

Tutkimuksessa 2 yhteensä 22 026 vähintään 16-vuotiasta koehenkilöä sai ainakin yhden Comirnaty 30 mikrogrammaa -annoksen ja yhteensä 22 021 vähintään 16-vuotiasta koehenkilöä sai lumerokotteen (mukaan lukien rokotusryhmän 138 ja lumerokoteryhmän 145 nuorta 16- ja 17-vuotiasta). Yhteensä 20 519 vähintään 16-vuotiasta koehenkilöä sai kaksi Comirnaty-annosta.

Tutkimuksen 2 analyysihetkellä, kun tiedonkeruun määräpäivä oli 13. maaliskuuta 2021 lumekontrolloidun sokkoutetun seurantajakson osalta ja tiedonkeruu päättyi viimeistään koehenkilöiden sokkoutuksen purkamispäivämäärään, yhteensä 25 651 (58,2 %) vähintään 16-vuotiasta koehenkilöä (13 031 Comirnaty-valmistetta saanutta ja 12 620 lumerokotteen saanutta) oli seurattu  $\geq$  4 kuukautta toisen annoksen jälkeen. Tässä arvioinnissa oli mukana yhteensä 15 111 henkilöä (7 704 Comirnaty-valmistetta saanutta ja 7 407 lumerokotteen saanutta), joiden ikä oli 16–55 vuotta, ja yhteensä 10 540 vähintään 56-vuotiasta (5 327 Comirnaty-valmistetta saanutta ja 5 213 lumerokotteen saanutta).

Vähintään 16-vuotiaiden, 2 annosta saaneiden henkilöiden yleisimpiä haittavaikutuksia olivat injektiokohdan kipu (> 80 %), väsymys (> 60 %), päänsärky (> 50 %), lihaskipu (> 40 %), vilunväristykset (> 30 %), nivelsärky (> 20 %), kuume ja injektiokohdan turvotus (> 10 %). Haittavaikutukset olivat yleensä voimakkuudeltaan lieviä tai keskivaikeita ja hävisivät muutaman päivän kuluessa rokottamisesta. Korkeampaan ikään liittyi hieman alhaisempi reaktogeenisuuden esiintymistiheys.

545 Comirnaty-rokotteen saaneen vähintään 16-vuotiaan tutkittavan, jotka olivat SARS-CoV-2-seropositiivisia lähtötilanteessa, turvallisuusprofiili oli samankaltainen kuin väestöllä yleisesti.

#### *Vähintään 12-vuotiaat tutkittavat – tehosteannoksen jälkeen*

Tutkimuksen 2 vaiheeseen 2/3 osallistuneista 306:sta iältään 18–55-vuotiaasta aikuisesta koostunut alaryhmä, joka oli saanut alkuperäisen 2 annosta sisältävän Comirnaty-perussarjan, sai Comirnaty-tehosteannoksen noin 6 kuukautta (vaihteluväli 4,8–8,0 kuukautta) toisen annoksen jälkeen. Tehosteannoksen saaneiden osallistujien seuranta-ajan mediaani oli 8,3 kuukautta (vaihteluväli 1,1–

8,5 kuukautta) ja 301 osallistujaa oli seurattu  $\geq 6$  kuukautta tehosteannoksen saamisesta tiedonkeruun määräpäivään saakka (22. marraskuuta 2021).

Tehosteannoksen yleinen turvallisuusprofiili oli samankaltainen kuin 2 annoksen jälkeen todettu turvallisuusprofiili. 18–55-vuotiaiden tutkittavien yleisimpiä haittavaikutuksia olivat injektiokohdan kipu ( $> 80\%$ ), väsymys ( $> 60\%$ ), päänsärky ( $> 40\%$ ), lihaskipu ( $> 30\%$ ), vilunväristykset ja nivelsärky ( $> 20\%$ ).

Tutkimuksessa 4, joka oli lumekontrolloitu tehostetutkimus, vähintään 16-vuotiaat tutkimuksesta 2 rekrytoidut osallistujat saivat Comirnaty-tehosteannoksen (5 081 osallistujaa) tai lumerokotteen (5 044 osallistujaa) vähintään 6 kuukautta toisen Comirnaty-annoksen jälkeen. Tehosteannoksen saaneiden osallistujien seuranta-ajan mediaani sokkoutetussa lumelääkekontrolloidussa seurannassa oli 2,8 kuukautta (vaihteluväli 0,3–7,5 kuukautta) tehosteannoksen saamisesta tiedonkeruun määräpäivään saakka (8. helmikuuta 2022). Näistä 1 281 osallistujaa (895 Comirnaty-valmistetta saanutta ja 386 lumelääkettä saanutta) on seurattu  $\geq 4$  kuukautta Comirnaty-tehosteannoksen saamisen jälkeen. Comirnaty-valmisteseen liittyviä uusia haittavaikutuksia ei löydetty.

Tutkimuksen 2 vaiheeseen 2/3 osallistuneista 825:stä iältään 12–15-vuotiaasta nuoresta koostunut alaryhmä, joka oli saanut alkuperäisen 2 annosta sisältävän Comirnaty-perussarjan, sai Comirnaty-tehosteannoksen noin 11,2 kuukautta (vaihteluväli 6,3–20,1 kuukautta) toisen annoksen jälkeen. Tehosteannoksen saaneiden osallistujien seuranta-ajan mediaani oli 9,5 kuukautta (vaihteluväli 1,5–10,7 kuukautta) tiedonkeruun määräpäivään saakka (3. marraskuuta 2022). Comirnaty-valmisteseen liittyviä uusia haittavaikutuksia ei löydetty.

*Tehosteannos, kun perussarja on annettu jollakin toisella myyntiluvallisella COVID-19-rokotteella*  
Viidessä itsenäisessä tutkimuksessa, jotka koskivat Comirnaty-tehosteannoksen käyttöä henkilöillä, jotka olivat saaneet perussarjan jollakin toisella myyntiluvallisella COVID-19-rokotteella (heterologinen tehosteannos), ei havaittu uusia turvallisuuteen liittyviä tekijöitä.

#### *Omikronia vastaan mukautettu Comirnaty*

*5–11-vuotiaat lapset (ts. 5-vuotiaista alle 12-vuotiaisiin) – tehosteannoksen jälkeen (neljäs annos)*  
Tutkimuksen 6 (faasi 3) alaryhmässä 113 5–11-vuotiaasta osallistujaa, jotka olivat saaneet 3 Comirnaty-annosta, saivat Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogrammaa) -tehosteen (neljännen annoksen) 2,6–8,5 kuukautta kolmannen annoksen jälkeen. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -tehosteannoksen (neljännen annoksen) saaneiden osallistujien mediaaniseuranta-aika oli vähintään 1,6 kuukautta.

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5-tehosteen (neljäs annos) yleinen turvallisuusprofiili vastasi kolmen annoksen jälkeen havaittua turvallisuusprofiilia. Yleisimmät haittavaikutukset 5–11-vuotiailla osallistujilla olivat pistoskohdan kipu ( $> 60\%$ ), väsymys ( $> 40\%$ ), päänsärky ( $> 20\%$ ) ja lihaskipu ( $> 10\%$ ).

#### *Vähintään 12-vuotiaat osallistujat –Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -tehosteannoksen jälkeen (neljäs annos)*

Tutkimuksen 5 (faasi 2/3) alaryhmässä 107 12–17-vuotiaasta osallistujaa, 313 18–55-vuotiaasta tutkittavaa ja 306 vähintään 56-vuotiaasta tutkittavaa, jotka olivat saaneet 3 Comirnaty-annosta, saivat Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 mikrogrammaa) -tehosteen 5,4–16,9 kuukautta kolmannen annoksen jälkeen. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -tehosteannoksen (neljännen annoksen) saaneiden osallistujien mediaaniseuranta-aika oli vähintään 1,5 kuukautta.

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5-tehosteen (neljäs annos) yleinen turvallisuusprofiili vastasi kolmen annoksen jälkeen havaittua turvallisuusprofiilia. Yleisimmät haittavaikutukset vähintään 12-vuotiailla osallistujilla olivat pistoskohdan kipu ( $> 60\%$ ), väsymys ( $> 50\%$ ), päänsärky ( $> 40\%$ ), lihaskipu ( $> 20\%$ ), vilunväreet ( $> 10\%$ ) ja nivelkipu ( $> 10\%$ ).

Taulukko vähintään 5-vuotiailla esiintyneistä haittavaikutuksista Comirnaty ja Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -valmisteen kliinisten tutkimusten ja Comirnaty-valmisteen myyntiintulon jälkeisen kokemuksen perusteella

Kliinisissä tutkimuksissa havaitut haittavaikutukset on lueteltu alla seuraavien esiintymistiheysluokkien mukaisesti: Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), Yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), Melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), Harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), Hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ), Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

**Taulukko 1. Vähintään 5-vuotiailla esiintyneet haittavaikutukset Comirnaty- ja Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -valmisteen kliinisissä tutkimuksissa ja Comirnaty-valmisteen myyntiintulon jälkeisessä kokemuksessa**

Elinjärjestelmä-luokka	Esiintymistiheys	Haittavaikutus
Veri ja imukudos	Yleinen	Lymfadenopatia <sup>a</sup>
Immuuni-järjestelmä	Melko harvinainen	Yliherkkyysoireet (esim. ihottuma, kutina, nokkosihottuma <sup>b</sup> , angioödeema <sup>b</sup> )
	Tuntematon	Anafylaksia
Aineenvaihdunta ja ravitseminen	Melko harvinainen	Ruokahalun heikentyminen
Psyykkiset häiriöt	Melko harvinainen	Unettomuus
Hermosto	Hyvin yleinen	Päänsärky
	Melko harvinainen	Heitehuimaus <sup>d</sup> ; letargia
	Harvinainen	Akuutti perifeerinen kasvohalvaus <sup>c</sup>
	Tuntematon	Parestesia <sup>d</sup> ; hypestesia <sup>d</sup>
Sydän	Hyvin harvinainen	Sydänlihastulehdus <sup>d</sup> ; sydänpussitulehdus <sup>d</sup>
	Hyvin yleinen	Ripuli <sup>d</sup>
Ruoansulatuselimistö	Yleinen	Pahoinvointi, oksentelu <sup>d</sup>
	Melko harvinainen	Liikahikoilu, yöhikoilu
Iho ja ihonalainen kudos	Tuntematon	Erythema multiforme <sup>d</sup>
	Hyvin yleinen	Nivelsärky, lihaskipu
Luusto, lihakset ja sidekudos	Melko harvinainen	Raajakipu <sup>e</sup>
	Hyvin yleinen	Runsas kuukautisvuoto <sup>i</sup>
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Kipu injektio kohdassa, väsymys, vilunväristykset, kuume <sup>f</sup> , injektio kohdan turvotus
	Yleinen	Injektio kohdan punoitus <sup>h</sup>
	Melko harvinainen	Voimattomuus, huonovointisuus, injektio kohdan kutina
	Tuntematon	Rokotetun raajan voimakas turvotus <sup>d</sup> , kasvojen turvotus <sup>g</sup>

- 5-vuotiailla ja sitä vanhemmilla tutkittavilla lymfadenopatian esiintymistiheyden raportoitiin olevan suurempi tehosteannoksen jälkeen ( $\leq 2,8\%$ ) kuin ensimmäisten rokoteannosten jälkeen ( $\leq 0,9\%$ ).
- Nokkosihottuman ja angioödeeman esiintymistiheysluokka oli harvinainen.
14. marraskuuta 2020 mennessä kliinisten tutkimusten turvallisuusseuranta-aikana akuuttia perifeeristä kasvohalvausta (eli pareesia) raportoitiin neljällä rokotetulla saaneella COVID-19-mRNA-rokoteryhmässä. Kasvohalvaus alkoi päivänä 37 ensimmäisen rokoteannoksen jälkeen (rokotettu ei saanut toista annosta) ja päivinä 3, 9 ja 48 toisen annoksen jälkeen. Akuuttia perifeeristä kasvohalvausta (eli pareesia) ei raportoitu lumerokotteen saaneessa ryhmässä.
- Haittavaikutus määritetty myyntiintulon jälkeen.
- Koskee käsivartta, johon rokote annettiin.
- Kuumeen esiintymistiheys oli suurempi 2. annoksen kuin 1. annoksen jälkeen.
- Markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu kasvojen turvotusta rokotteen saaneilla henkilöillä, joille on aiemmin annettu ihonalaisia täyteaineinjektioita.

- h. Injektiokohdan punoituksen esiintymistiheys oli suurempi (hyvin yleinen) 5–11-vuotiailla lapsilla.
- i. Useimmat tapaukset eivät ole olleet vakavia, ja ne ovat olleet ohimeneviä.

#### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

##### Sydänlihastulehdus ja sydänpussitulehdus

Comirnaty-rokotuksen jälkeinen sydänlihastulehduksen riski on suurin nuorilla miehillä (ks. kohta 4.4).

Kahdessa laajassa eurooppalaisessa farmakoepidemiologisessa tutkimuksessa arvioitiin nuorten miesten suurentunutta sairastumisriskiä toisen Comirnaty-annoksen jälkeen. Yksi tutkimus osoitti, että seitsemän päivän kuluttua toisesta annoksesta 12–29-vuotiailla miehillä esiintyi noin 0,265 (95 %:n luottamusväli 0,255–0,275) sydänlihastulehdustapausta enemmän 10 000:ta henkilöä kohti kuin rokottamattomilla henkilöillä. Toinen tutkimus osoitti, että 28 päivän kuluttua toisesta annoksesta 12–29-vuotiailla miehillä esiintyi noin 0,56 (95 %:n luottamusväli 0,37–0,74) ylimääräistä sydänlihastulehdusta 10 000:ta kohti rokottamattomiin henkilöihin verrattuna.

Rajalliset tiedot viittaavat siihen, että Comirnaty-rokotteen jälkeisen sydänlihäs- ja sydänpussitulehduksen riski on alhaisempi 5–11-vuotiailla kuin 12–17 -vuotiailla.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

Yliannostustietoja on saatavilla 52 tutkittavasta, jotka saivat kliinisessä tutkimuksessa laimennusvirheen vuoksi 58 mikrogrammaa Comirnaty-rokotetta. Rokotteen saaneet eivät raportoineet reaktogeenisuuden tai haittavaikutusten lisääntymisestä.

Yliannostustapauksissa suositellaan tarkkailemaan elintoimintoja ja antamaan oireenmukaista hoitoa.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: rokotteet, virusrokotteet, ATC-koodi: J07BN01

#### Vaikutusmekanismi

Comirnaty-valmisteeseen nukleosidimuokattu lähetti-RNA on pakattu lipidinanopartikkeleihin, jotka mahdollistavat ei-replikoituvan RNA:n toimittamisen isäntäsoluihin, jotta SARS-CoV-2-viruksen S-antigeenin suora lyhytaikainen ekspressio on mahdollista. mRNA koodaa kalvoankkuroitua täyspitkää S-antigeenia, jossa on kaksi pistemutaatiota keskiheliksisissä. Näiden kahden aminohapon mutaatio proliiniksi lukitsee S-proteiinin antigeenisesti suosiolliseen prefuusiokonformaatioon. Rokote saa aikaan sekä neutraloivan vasta-ainevasteen että soluvälitteisen immuunivasteen piikkiantigeenia (S) vastaan. Vasteet voivat suojata COVID-19:ltä.



## Teho

### *Omikronia vastaan mukautettu Comirnaty*

*Immunogeenisuus 5–11-vuotiailla osallistujilla (ts. 5-vuotiailla – alle 12-vuotiailla) tehosteannoksen (neljäs annos) jälkeen*

Tutkimuksen 6 alaryhmän analyysissä 103 5–11-vuotiaista osallistujaa, jotka olivat aiemmin saaneet kahden annoksen perussarjan ja Comirnaty-tehosteannoksen, saivat Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -tehosteen (neljännen annoksen) Tulokset sisältävät immunogeenisuustiedot 5–11-vuotiaiden osallistujien vertailualaryhmästä tutkimuksessa 3, jotka saivat kolme Comirnaty-annosta. 5–11-vuotiaista osallistujista, jotka saivat neljännen Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -annoksen ja 5–11-vuotiaista osallistujista, jotka saivat kolmannen Comirnaty-annoksen, 57,3 % ja vastaavasti 58,4 % olivat SARS-CoV-2-positiivisia lähtötilanteessa.

Immuunivaste 1 kuukauden kuluttua Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -tehosteannoksen (neljännen annoksen) saamisesta sai aikaan yleisesti samanlaiset Omicron BA.4/BA.5-spesifiset neutraloivat titterit verrattuna tittereihin vertailuryhmässä, joka sai kolme Comirnaty-annosta. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 sai myös aikaan samanlaisia referenssikantaspesifisiä tittereitä vertailuryhmän tittereihin verrattuna.

Rokotteen immunogeenisuustulokset tehosteannoksen jälkeen 5–11-vuotiailla osallistujilla esitetään taulukossa 2.

**Taulukko 2. Tutkimus 6 – Geometrinen keskiarvojen suhde ja geometriset keskititterit – osallistujat, joilla oli tai ei ollut todisteita infektiosta – 5–11-vuotiaat – arviointikelpoinen immunogeenisuuspopulaatio**

SARS-CoV-2-neutralointimääritys	Näytteenot on ajankohta <sup>a</sup>	Rokoteryhmä (määrätty/satunnaistettu)				
		Tutkimus 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5) 10 mikrogrammaa Annos 4 ja 1 kuukausi annoksen 4 jälkeen		Tutkimus 3 Comirnaty 10 mikrogrammaa Annos 3 ja 1 kuukausi annoksen 3 jälkeen		Tutkimus 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5)/Comirnaty 10 mikrogrammaa
		n <sup>b</sup>	GMT <sup>c</sup> (95 % CI <sup>e</sup> )	n <sup>b</sup>	GMT <sup>c</sup> (95 % CI <sup>e</sup> )	GMR <sup>d</sup> (95 % CI <sup>d</sup> )
Omicron BA.4-5 - NT50 (titteri) <sup>e</sup>	Ennen rokotusta	102	488,3 (361,9, 658,8)	112	248,3 (187,2, 329,5)	-
	1 kuukausi	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)
Referenssikanta a - NT50 (titteri) <sup>e</sup>	Ennen rokotusta	102	2 904,0 (2 372,6, 3 554,5)	113	1 323,1 (1 055,7, 1 658,2)	-
	1 kuukausi	102	8 245,9 (7 108,9, 9 564,9)	113	7 235,1 (6 331,5, 8 267,8)	-

Lyhenteet: CI = luottamusväli; GMR = geometrinen keskiarvojen suhde; GMT = geometrinen keskititteri; LLOQ = alempi määrittämiss raja; LS = pienin neliösumma; N-sitoutuminen = SARS-CoV-2-nukleoproteiinin sitoutuminen; NT50 = 50 % neutraloiva titteri; SARS CoV-2 = koronavirus 2:n aiheuttama vaikea akuutti hengitystieoireyhtymä.

- Tutkimussuunnitelmassa määritelty ajankohta verinäytteen ottamiselle.
- n = Osallistujien lukumäärä, joilta oli saatavilla päteviä ja varmoja määrittämiss tuloksia valituille määrittämiss annettuna ajankohtana.
- GMT-arvot ja kaksisuuntaiset 95 %:n luottamusvälit laskettiin korottamalla potenssiin titterien logaritmikeskiarvot ja vastaavat luottamusvälit (perustuu Studentin t-jakaumaan). LLOQ:n alapuolelle jäävien määrittämiss tulosten arvoksi määritettiin  $0,5 \times \text{LLOQ}$ .
- GMT-arvot ja kaksisuuntaiset luottamusvälit laskettiin korottamalla potenssiin määrittämiss LS-keskiarvojen ja vastaavien luottamusvälien ero, perustuen analyysiin logaritmitransformoiduista analyysituloksista käyttäen lineaarista regressiomallia, jossa kovariaatteina ovat lähtötilanteen logaritmitransformoidut neutraloivat titterit, lähtötilanteen jälkeinen infektiostatus, ja rokoteryhmä.
- SARS-CoV-2 NT50 määritettiin käyttämällä validoitua 384-kuoppaista määrittämiss alustaa (alkuperäinen kanta [USA WA1/2020, eristetty tammikuussa 2020] ja Omicron B.1.1.529 -alavariantti BA.4/BA.5).

*Immunogeenisuus vähintään 12-vuotiailla osallistujilla – tehosteannoksen (neljännen annoksen) jälkeen*

Tutkimuksen 5 alaryhmän analyysissä 105 12–17-vuotiasta osallistujaa, 297 18–55 vuotiasta osallistujaa, ja 286 vähintään 56-vuotiasta osallistujaa, jotka olivat aiemmin saaneet kahden annoksen Comirnaty-perussarjan ja tehosteannoksen, saivat Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -tehosteen (neljännen annoksen). 12–17 vuotiaista osallistujista 75,2 %, 18–55 vuotiaista osallistujista 71,7 %, ja vähintään 56-vuotiasta osallistujista 61,5 % oli lähtötilanteessa SARS-CoV-2-positiivisia.

Analyysit, jotka perustuivat 50 % Omicron BA.4-5:stä ja referenssikannasta neutraloivien vasta-ainetitterien (NT50) arviointiin vähintään 56-vuotiailla osallistujilla, jotka saivat Original/Omicron BA.4-5 -tehosteen (neljännen annoksen) tutkimuksessa 5, verrattuna osallistujien alaryhmään tutkimuksesta 4, jotka saivat Comirnaty-tehosteen (neljännen annoksen), osoittivat Comirnaty Original/Omicron BA.4-5:n paremmuuden (superiority) geometrinen keskiarvojen suhteen (GMR) osalta suhteessa Comirnaty-valmisteeseen, ja samanveroisuuden perustuen eroihin serovasteprosenteissa anti-Omicron BA.4-5 -vasteen osalta, ja samanveroisuuden referenssikantaa vastaan muodostuneen immuunivasteen osalta, GMR:n perusteella (taulukko 3).

NT-50-analyysit Omicron BA.4/BA.5:tä vastaan 18–55-vuotiailla osallistujilla, verrattuna vähintään 56-vuotiaisiin osallistujiin, jotka saivat Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -tehosteen (neljäs annos) tutkimuksessa 5, osoittivat samanveroisuuden anti-Omicron BA.4-5 -vasteen suhteen 18–55-vuotiailla, verrattuna vähintään 56-vuotiaisiin osallistujiin, sekä geometrinen keskiarvojen suhteen (GMR) että serovasteprosenttien erojen suhteen (taulukko 3).

Tutkimuksessa arvioitiin myös anti-Omicron BA.4-5 SARS-CoV-2-vasteen ja referenssikantaa vastaan muodostuneen vasteen NT-50-taso ennen rokotusta ja 1 kuukausi rokotuksen jälkeen osallistujilla, jotka saivat tehosteen (neljäs annos) taulukko 4).

**Taulukko 3. SARS-CoV-2 GMT:t (NT50) ja ero serovasteessa prosenttiyksikköinä osallistujilla 1 kuukauden kuluttua rokotussarjasta – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tutkimuksesta 5 ja Comirnaty tutkimuksen 4 alaryhmästä – osallistujat, joilla oli tai ei ollut todisteita SARS-CoV-2 infektiosta – arviointikelpoinen immunogeenisuuspopulaatio**

SARS-CoV-2 GMT:t (NT50) 1 kuukausi rokotussarjan jälkeen								
SARS-CoV-2-neutralointimääritys	Tutkimus 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Tutkimuksen 4 alaryhmä Comirnaty		Ikäryhmien vertailu	Rokoteryhmien vertailu
	18–55-vuotiaat		Vähintään 56- vuotiaat		Vähintään 56- vuotiaat		Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 18–55- vuotiaat/≥ 56- vuotiaat	≥ 56-vuotiaat Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 /Comirnaty
	n <sup>a</sup>	GMT <sup>c</sup> (95 % CI <sup>e</sup> )	n <sup>a</sup>	GMT <sup>b</sup> (95 % CI <sup>b</sup> )	n <sup>a</sup>	GMT <sup>b</sup> (95 % CI <sup>b</sup> )	GMR <sup>c</sup> (95 % CI <sup>e</sup> )	GMR <sup>c</sup> (95 % CI <sup>e</sup> )
Omicron BA.4-5 - NT50 (titteri) <sup>d</sup>	297	4 455,9 (3 851,7, 5 154,8)	284	4 158,1 (3 554,8, 4 863,8)	282	938,9 (802,3, 1 098,8)	0,98 (0,83, 1,16) <sup>e</sup>	2,91 (2,45, 3,44) <sup>f</sup>
Referenssikanta – NT50 (titteri) <sup>d</sup>	-	-	286	16 250,1 (14 499,2, 18 212,4)	289	10 415,5 (9 366,7, 11 581,8)	-	1,38 (1,22, 1,56) <sup>g</sup>
<b>Serovasteen saaneiden osallistujien prosenttiosuuksien erot 1 kuukausi rokotussarjan jälkeen</b>								

	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Tutkimuksen 4 alaryhmä Comirnaty	Ikäryhmien vertailu	Rokoteryhmien vertailu ≥ 56-vuotiaat	
	18–55-vuotiaat		Vähintään 56- vuotiaat		Vähintään 56- vuotiaat	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 18–55- vuotiaat/≥ 56	Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 /Comirnaty	
SARS-CoV-2- neutralointi- määritys	N <sup>h</sup>	n <sup>i</sup> (%) (95 % CI <sup>k</sup> )	N <sup>h</sup>	n <sup>i</sup> (%) (95 % CI <sup>k</sup> )	N <sup>h</sup>	n <sup>i</sup> (%) (95 % CI <sup>k</sup> )	Ero <sup>k</sup> (95 % CI <sup>k</sup> )	
Omicron BA.4-5 - NT50 (titteri) <sup>d</sup>	294	180 (61,2) (55,4, 66,8)	282	188 (66,7) (60,8, 72,1)	273	127 (46,5) (40,5, 52,6)	-3,03 (-9,68, 3,63) <sup>m</sup>	26,77 (19,59, 33,95) <sup>n</sup>

Lyhenteet: CI = luottamusväli; GMR = geometristen keskiarvojen suhde; GMT = geometrinen keskititteri; LLOQ = alempi määrittämissrajana; LS: pienin neliösumma; NT50 = 50 % neutraloiva titteri; SARS CoV-2 = koronavirus 2:n aiheuttama vaikea akuutti hengitystieoireyhtymä.

Huomautus: Serovaste määriteltiin ≥ 4-kertaistumiseksi lähtötilanteesta. Jos lähtötilanteen arvo jäi LLOQ:n alapuolelle, rokotteen jälkeen tehdyssä mittauksessa saatu tulos ≥ 4 × LLOQ määriteltiin serovasteeksi.

- n = Osallistujien lukumäärä, joilta oli saatavilla päteviä ja varmoja määrittämissuloksia tietyssä määrittämissä annettuna näytteenoton ajankohtana.
- GMT-arvot ja kaksisuuntaiset 95 %:n luottamusvälit laskettiin korottamalla potenssiin titterien logaritmikeskiarvot ja vastaavat luottamusvälit (perustuu Studentin t-jakaumaan). LLOQ:n alapuolelle jäävien määrittämissulosten arvoksi määriteltiin 0,5 × LLOQ.
- GMR-arvot ja kaksisuuntaiset 95 %:n luottamusvälit laskettiin korottamalla potenssiin LS-keskiarvojen ja vastaavien luottamusvälien ero, perustuen logaritmisesti muunnettujen neutraloivien titterien analyysiin, jossa käytettiin lineaarista regressiomallia, termeinä lähtötilanteen neutraloiva titteri (logaritminen asteikko) ja rokoteryhmä tai ikäryhmä.
- SARS-CoV-2 NT50 määriteltiin käyttämällä validoitua 384-kuoppaista määrittämissalustaa (alkuperäinen kanta [USA-WA1/2020, eristetty tammikuussa 2020] ja Omicron B.1.1.529 -alavariantti BA.4/BA.5).
- Samanveroisuus todetaan, jos GMR:n kaksisuuntaisen 95 %:n luottamusvälin alaraja on yli 0,67.
- Paremmuus todetaan, jos GMR:n kaksisuuntaisen 95 %:n luottamusvälin alaraja on yli 1.
- Samanveroisuus todetaan, jos GMR:n kaksisuuntaisen 95 %:n luottamusvälin alaraja on yli 0,67 ja GMR:n piste-estimaatti on ≥ 0,8.
- N = Niiden osallistujien lukumäärä, joilla on päteviä ja varmoja määrittämissuloksia tietyssä määrittämissä sekä ajankohtana ennen rokotusta ja annettuna näytteenoton ajankohtana. Tämä arvo on nimittäjä prosenttiosuuden laskemisessa.
- n = Niiden osallistujien lukumäärä, joilla on serovaste tietyssä määrittämissä annettuna näytteenoton ajankohtana.
- Eksakti kaksisuuntainen luottamusväli, joka perustuu Clopper-Pearsonin menetelmään.
- Suhteellisten osuuksien ero, joka ilmaistaan prosenttilukuna.
- Kaksisuuntainen luottamusväli, joka perustuu Miettisen ja Nurmisen menetelmällä lasketulle suhteellisten osuuksien erolle, ositettu lähtötilanteen neutraloivan titterin kategorian mukaan (< mediaani, ≥ mediaani) Lähtötilanteen neutraloivien tittereiden mediaani laskettiin perustuen yhdistettyihin tietoihin kahdessa vertailuryhmässä.
- Samanveroisuus todetaan, jos serovasteen saaneiden osallistujien prosenttiosuuksien eron kaksisuuntaisen 95 % luottamusvälin alaraja on > -10 %.
- Samanveroisuus todetaan, jos serovasteen saaneiden osallistujien prosenttiosuuksien eron kaksisuuntaisen 95 % luottamusvälin alaraja on > -5 %.

**Taulukko 4. Tittereiden geometriset keskiarvot – Tutkimuksen 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -alaryhmät –ennen tehostetta (neljäs annos) ja 1 kuukausi tehosteen jälkeen – vähintään 12-vuotiaat osallistujat – todisteita tai ei todisteita infektioista – arviointikelpoinen immunogeenisuus -populaatio**

SARS-CoV-2-neutralointimääritys	Näytteenoton ajankohta <sup>a</sup>	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5					
		12–17-vuotiaat		18–55-vuotiaat		Vähintään 56-vuotiaat	
		n <sup>b</sup>	GMT <sup>c</sup> (95 % CI <sup>c</sup> )	n <sup>b</sup>	GMT <sup>c</sup> (95 % CI <sup>c</sup> )	n <sup>b</sup>	GMT <sup>c</sup> (95 % CI <sup>c</sup> )
Omicron BA.4-5 – NT50 (titteri) <sup>d</sup>	Ennen rokotusta	104	1 105,8 (835,1, 1 464,3)	294	569,6 (471,4, 688,2)	284	458,2 (365,2, 574,8)
	1 kuukausi	105	8 212,8 (6 807,3, 9 908,7)	297	4 455,9 (3 851,7, 5 154,8)	284	4 158,1 (3 554,8, 4 863,8)
Referenssikanta – NT50 (titteri) <sup>d</sup>	Ennen rokotusta	105	6 863,3 (5 587,8, 8 430,1)	296	4 017,3 (3 430,7, 4 704,1)	284	3 690,6 (3 082,2, 4 419,0)
	1 kuukausi	105	23 641,3 (20 473,1, 27 299,8)	296	16 323,3 (14 686,5, 18 142,6)	286	16 250,1 (14 499,2, 18 212,4)

Lyhenteet: CI = luottamusväli; GMT = geometrinen keskititteri; LLOQ = alempi määrittämiss raja; NT50 = 50 % neutraloiva titteri; SARS CoV-2 = koronavirus 2:n aiheuttama vaikea akuutti hengitystieoireyhtymä.

- Tutkimussuunnitelmassa määritelty ajankohta verinäytteen ottamiselle.
- n = Osallistujien lukumäärä, joilta oli saatavilla päteviä ja varmoja määritystuloksia valituille määrityksille annettuna ajankohtana.
- GMT-arvot ja kaksisuuntaiset 95 %:n luottamusvälit laskettiin korottamalla potenssiin titterien logaritmikeskiarvot ja vastaavat luottamusvälit (perustuu Studentin t-jakaumaan). LLOQ:n alapuolelle jäävien määritystulosten arvoksi määritettiin  $0,5 \times \text{LLOQ}$ .
- SARS-CoV-2 NT50 määritettiin käyttämällä validoitua 384-kuoppaista määritysalustaa (alkuperäinen kanta [USA-WA1/2020, eristetty tammikuussa 2020] ja Omicron B.1.1.529 -alavariantti BA.4/BA.5).

#### Comirnaty

Tutkimus 2 on vaiheen 1/2/3 monikeskustehotutkimus, joka on satunnaistettu, monikansallinen, lumelääkekontrolloitu, tarkkailijasokkoutettu annoksen löytämiseksi ja rokotekandidaatin valitsemiseksi vähintään 12-vuotiailla henkilöillä tehty tutkimus. Satunnaistus ositettiin iän mukaan: 12–15-vuotiaat, 16–55-vuotiaat ja vähintään 56-vuotiaat niin, että vähintään 40 % osallistujista oli  $\geq 56$ -vuotiaiden ositteessa. Tutkimukseen ei otettu immuunipuutteisia henkilöitä tai henkilöitä, joilla oli aiempi kliininen tai mikrobiologinen COVID-19-diagnoosi. Tutkimukseen otettiin osallistujia, joilla oli hyvässä hoitotasapainossa oleva perussairaus (joka ei edellyttänyt merkittävää hoidon muuttamista tai pahenemisvaiheen vuoksi sairaalahoitoa 6 viikon aikana ennen tutkimukseen rekrytointia), sekä osallistujia, joilla oli tunnetusti hoitotasapainossa oleva HIV-infektio, hepatiitti C -virus (HCV) tai hepatiitti B -virus (HBV).

#### *Teho vähintään 16-vuotiailla henkilöillä – 2 annoksen jälkeen*

Tutkimuksen 2 vaiheen 2/3 osiossa, joka perustui 14. marraskuuta 2020 mennessä kertyneisiin tietoihin, noin 44 000 osallistujaa satunnaistettiin tasaisesti saamaan joko kaksi ensimmäistä käyttöön hyväksyttyä COVID-19-mRNA-rokoteannosta tai kaksi lumerokoteannosta. Tehoanalyyseissa oli mukana henkilöitä, jotka saivat toisen rokotuksen 19–42 vuorokauden kuluttua ensimmäisestä rokotuksesta. Suurin osa (93,1 %) rokotteeseen saajista sai toisen annoksen 19-23 vuorokautta ensimmäisen annoksen jälkeen. Osallistujia on suunniteltu seurattavan enintään 24 kuukautta 2. annoksen jälkeen COVID-19-suojan turvallisuuden ja tehon arvioimiseksi. Kliinisessä tutkimuksessa lumerokote ja COVID-19-mRNA-rokote voitiin antaa vähintään 14 vuorokautta ennen influenssarokotetta tai vähintään 14 vuorokautta sen jälkeen. Kliinisessä tutkimuksessa lumerokote tai COVID-19-mRNA-rokote voitiin antaa vähintään 60 vuorokautta ennen veri- tai plasmatuotteiden tai immunoglobuliinien antamista tai vähintään 60 vuorokautta sen jälkeen tutkimuksen päättymiseen asti.

Ensisijaisen päätetapahtuman, tehon, analyysiryhmään sisältyi 36 621 vähintään 12-vuotiasta (18 242 COVID-19-mRNA-rokoteryhmässä ja 18 379 lumerokoteryhmässä), joilla ei ollut merkkejä

aiemmasta SARS-CoV-2-infektiosta 7. päivänä toisen annoksen jälkeen. Lisäksi 134 tutkittavaa oli iältään 16–17 vuotta (66 COVID-19-mRNA-rokoteryhmässä ja 68 lumerokotteen saaneessa ryhmässä) ja 1 616 tutkittavaa vähintään 75-vuotiaita (804 COVID-19 m-RNA-rokoteryhmässä ja 812 lumerokotteen saaneessa ryhmässä).

Ensisijaisen tehoanalyysin hetkellä osallistujia oli seurattu oireisen COVID-19:n varalta yhteensä 2 214 henkilövuotta COVID-19-mRNA-rokoteryhmässä ja yhteensä 2 222 henkilövuotta lumerokoteryhmässä.

Kliinisesti merkityksellisiä eroja ei rokotteen yleisessä tehossa ollut osallistujilla, joilla oli yksi tai useampi samanaikainen vaikean COVID-19:n riskiä lisäävä perussairaus (esim. astma, painoindeksi (BMI)  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, krooninen keuhkosairaus, diabetes mellitus, korkea verenpaine).

Tiedot rokotteen tehosta esitetään taulukossa 5.

**Taulukko 5. Rokotteen teho – COVID-19:n ilmeneminen vähintään 7 vuorokautta 2. annoksen jälkeen ikäryhmittäin – osallistujat, joilla ei ollut todisteita infektiosta ennen kuin 2. annoksesta oli kulunut 7 vuorokautta – arvioitavissa oleva tehopopulaatio (7 vuorokautta)**

<b>COVID-19:n ilmeneminen vähintään 7 vuorokautta 2. annoksen jälkeen osallistujilla, joilla ei ollut todisteita aiemmasta SARS-CoV-2-infektiosta*</b>			
<b>Alaryhmä</b>	<b>COVID-19-mRNA-rokote N<sup>a</sup> = 18 198 tapausta n<sup>1</sup><sup>b</sup> Seuranta-aika<sup>c</sup> (n2<sup>d</sup>)</b>	<b>Lumerokote N<sup>a</sup> = 18 325 tapausta n<sup>1</sup><sup>b</sup> Seuranta-aika<sup>c</sup> (n2<sup>d</sup>)</b>	<b>Rokotteen teho % (95 %:n CI)<sup>e</sup></b>
Kaikki osallistujat	8 2,214 (17 411)	162 2,222 (17 511)	95,0 (90,0; 97,9)
16–64-vuotiaat	7 1,706 (13 549)	143 1,710 (13 618)	95,1 (89,6; 98,1)
Vähintään 65-vuotiaat	1 0,508 (3 848)	19 0,511 (3 880)	94,7 (66,7; 99,9)
65–74-vuotiaat	1 0,406 (3 074)	14 0,406 (3 095)	92,9 (53,1; 99,8)
Vähintään 75-vuotiaat	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1; 100,0)

Huomaus: Vahvistetut tapaukset määritettiin käänteistranskriptiopolymeraasiketjureaktiolla (RT-PCR) ja vähintään yhdellä COVID-19:ään viittaavalla oireella [\*Tapauksen määritelmä: (vähintään yksi seuraavista) kuume, uusi tai voimistunut yskä, uusi tai lisääntynyt hengenahdistus, vilunväristykset, uusi tai lisääntynyt lihaskipu, uusi maku- tai hajuaistin häviäminen, kurkkukipu, ripuli tai oksentelu.]

\* Analyysiin sisällytettiin osallistujia, joilla ei ollut serologisia tai virologisia todisteita (ennen kuin viimeisestä annoksesta oli kulunut 7 vuorokautta) aiemmasta SARS-CoV-2-infektiosta (eli negatiivinen N-proteiiniin sitoutuva vasta-aine [seerumi] käynnillä 1, eikä nukleiinihappojen amplifikaatiotestillä (NAAT) (nenänielunäyte) todettua SARS-CoV-2-infektiota käynnillä 1 ja 2), ja jotka saivat negatiivisen tuloksen NAAT-testistä (nenänielunäyte) kaikilla aikataulun ulkopuolisilla käynnillä, jotka järjestettiin ennen kuin 2. annoksesta oli kulunut 7 vuorokautta.

- N = Osallistujien lukumäärä ryhmässä.
- n1 = Päätetapahtuman määritelmän saavuttaneiden osallistujien lukumäärä.
- Kokonaisseuranta-aika 1 000 henkilövuotena kyseisen päätetapahtuman suhteen kaikilla osallistujilla, joilla oli mahdollisuus saavuttaa päätetapahtuma. COVID-19-tapausten keräysjakso alkoi 7 vuorokauden kuluttua annoksen 2 saamisesta ja päättyi seurantajakson loppuun.
- n2 = Osallistujien määrä, joilla oli mahdollisuus saavuttaa päätetapahtuma.
- Rokotteen tehon kaksisuuntainen luottamusväli (CI) määritettiin Clopper-Pearsonin menetelmällä ja on mukautettu seuranta-aikaan. Luottamusväliä (CI) ei ole korjattu kerrannaisuuden osalta.

COVID-19-mRNA-rokotteen teho ensimmäisen COVID-19-sairauden estämisessä vähintään 7 vuorokautta 2. annoksen jälkeen oli 94,6 % (95 %:n luottamusväli 89,6–97,6 %) verrattuna

lumerokotteeseen, kun tutkittiin vähintään 16-vuotiaita, joilla oli tai ei ollut todisteita aiemmasta SARS CoV-2-infektiosta.

Lisäksi ensisijaisen päätetapahtuman alaryhmäanalyysit osoittivat tehon piste-estimaattien olevan samankaltaisia sukupuolesta ja etnisestä ryhmästä riippumatta ja osallistujilla, joilla oli samanaikaisten sairauksiensa takia suuri vaikean COVID-19:n riski.

Päivitettyihin tehoanalyysihin sisällytettiin sokkoutetun lumekontrolloidun seurannan aikana kertyneet uudet vahvistetut COVID-19-tapaukset, ja tehopopulaation osalta ne edustavat enintään 6 kuukauden pituista ajanjaksoa 2. annoksen jälkeen.

Päivitetyt tiedot rokotteen tehosta esitetään taulukossa 6.

**Taulukko 6. Rokotteen teho – COVID-19:n ilmeneminen vähintään 7 vuorokautta 2. annoksen jälkeen ikäryhmittäin – osallistujat, joilla ei ollut todisteita aiemmasta SARS-CoV-2-infektiosta\* ennen kuin 2. annoksesta oli kulunut 7 vuorokautta – arvioitavissa oleva tehopopulaatio (7 vuorokautta) lumekontrolloidun seurantajakson aikana**

<b>Alaryhmä</b>	<b>COVID-19-mRNA-rokote N<sup>a</sup> = 20 998 tapausta n1<sup>b</sup> Seuranta-aika<sup>c</sup> (n2<sup>d</sup>)</b>	<b>Lumerokote N<sup>a</sup> = 21 096 tapausta n1<sup>b</sup> Seuranta-aika<sup>c</sup> (n2<sup>d</sup>)</b>	<b>Rokotteen teho % (95 %:n CI<sup>e</sup>)</b>
Kaikki osallistujat <sup>f</sup>	77 6,247 (20 712)	850 6,003 (20 713)	91,3 (89,0; 93,2)
16–64-vuotiaat	70 4,859 (15 519)	710 4,654 (15 515)	90,6 (87,9; 92,7)
Vähintään 65-vuotiaat	7 1,233 (4 192)	124 1,202 (4 226)	94,5 (88,3; 97,8)
65–74-vuotiaat	6 0,994 (3 350)	98 0,966 (3 379)	94,1 (86,6; 97,9)
Vähintään 75-vuotiaat	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

Huomaus: Vahvistetut tapaukset määritettiin käänneistranskriptiopolymeraasiketjureaktiolla (RT-PCR) ja vähintään yhdellä COVID-19:ään viittaavalla oireella (oireita olivat kuume, uusi tai voimistunut yskä, uusi tai lisääntynyt hengenahdistus, vilunväristykset, uusi tai lisääntynyt lihaskipu, uusi maku- tai hajuaistin häviäminen, kurkkukipu, ripuli, oksentelu).

\* Analyysiin sisällytettiin osallistujia, joilla ei ollut todisteita aiemmasta SARS-CoV-2-infektiosta (eli negatiivinen N-proteiiniin sitoutuva vasta-aine [seerumi] käynnillä 1, eikä NAAT-testillä (nenänielunäyte) todettua SARS-CoV-2-infektiota käynneillä 1 ja 2), ja jotka saivat negatiivisen tuloksen NAAT-testistä (nenänielunäyte) kaikilla aikataulun ulkopuolisilla käynneillä, jotka järjestettiin ennen kuin 2. annoksesta oli kulunut 7 vuorokautta.

- N = Osallistujien lukumäärä ryhmässä.
- n1 = Päätetapahtuman määritelmän saavuttaneiden osallistujien lukumäärä.
- Kokonaisseuranta-aika 1 000 henkilövuotena kyseisen päätetapahtuman suhteen kaikilla osallistujilla, joilla oli mahdollisuus saavuttaa päätetapahtuma. COVID-19-tapausten keräysjakso alkoi 7 vuorokauden kuluttua annoksen 2 saamisesta ja päättyi seurantajakson loppuun.
- n2 = Osallistujien määrä, joilla oli mahdollisuus saavuttaa päätetapahtuma.
- Rokotteen tehon kaksisuuntainen 95 %:n luottamusväli (CI) määritettiin Clopper-Pearsonin menetelmällä ja on mukautettu seuranta-aikaan.
- Mukaan lukien 12–15-vuotiailla osallistujilla vahvistetut tapaukset: COVID-19-mRNA-rokoteryhmässä 0, lumeryhmässä 16.

Päivitetyssä tehoanalyysissä COVID-19-mRNA-rokotteen teho ensimmäisen COVID-19-sairauden estämisessä vähintään 7 vuorokautta 2. annoksen jälkeen oli 91,1 % (95 %:n luottamusväli 88,8–93,0 %) verrattuna lumerokotteeseen aikana, jolloin Wuhan/villityyppi- ja alfavariantit olivat vallitsevia viruskantoja, kun tutkittiin arviointikelpoista tehopopulaatiota, jolla oli tai ei ollut todisteita aiemmasta SARS CoV-2-infektiosta.

Lisäksi päivitetty tehon alaryhmäanalyysit osoittivat tehon piste-estimaattien olevan samankaltaisia sukupuolesta, etnisestä ryhmästä ja maantieteellisestä sijainnista riippumatta ja osallistujilla, joilla oli samanaikaisten sairauksien ja liikalihavuuden takia suuri vaikean COVID-19:n riski.

#### *Teho vaikean COVID-19-sairauden estämisessä*

Toissijaisten tehon päätetapahtumien päivitetty tehoanalyysit tukivat oletusta, että COVID-19-mRNA-rokotteesta on hyötyä vaikean COVID-19-sairauden estämisessä.

Rokotteen teho vaikean COVID-19-sairauden estämisessä esitetään 13. maaliskuuta 2021 saakka vain osallistujista, jotka olivat tai eivät olleet sairastaneet aiemmin SARS-CoV-2-infektion (taulukko 5), sillä COVID-19-tapausten lukumäärä osallistujilla, joilla ei ollut ollut aiempaa SARS-CoV-2-infektiota, oli sama kuin osallistujilla, jotka olivat tai eivät olleet sairastaneet aiemmin SARS-CoV-2-infektion sekä COVID-19-mRNA-rokotteen saaneissa ryhmässä että lumeryhmässä.

**Taulukko 7. Rokotteen teho – Yhdysvaltain elintarvike- ja lääkeviraston (FDA)\* määritelmän mukaisen vaikean COVID-19-sairauden ilmeneminen osallistujilla, jotka olivat tai eivät olleet sairastaneet aiemmin SARS-CoV-2-infektion 1. annoksen jälkeen tai vähintään 7 vuorokautta 2. annoksen jälkeen lumekontrolloidun seurantajakson aikana**

	COVID-19-mRNA-rokote Tapaukset n1 <sup>a</sup> Seuranta-aika (n2 <sup>b</sup> )	Lumerokote Tapaukset n1 <sup>a</sup> Seuranta-aika (n2 <sup>b</sup> )	Rokotteen teho % (95 %:n CI <sup>c</sup> )
1. annoksen jälkeen <sup>d</sup>	1 8,439 <sup>e</sup> (22 505)	30 8,288 <sup>e</sup> (22 435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 vuorokautta 2. annoksen jälkeen <sup>f</sup>	1 6,522 <sup>g</sup> (21 649)	21 6,404 <sup>g</sup> (21 730)	95,3 (70,9; 99,9)

Huomautus: Vahvistetut tapaukset määritettiin käänteistranskriptiopolymeraasiketjureaktiolla (RT-PCR) ja vähintään yhdellä COVID-19:ään viittaavalla oireella (oireita olivat kuume, uusi tai voimistunut yskä, uusi tai lisääntynyt hengenahdistus, vilunväristykset, uusi tai lisääntynyt lihaskipu, uusi maku- tai hajuaistin häviäminen, kurkkukipu, ripuli tai oksentelu).

\* FDA:n määritelmän mukainen vaikea COVID-19 tarkoittaa vahvistettua COVID-19-sairautta ja vähintään yhtä seuraavista:

- levossa vaikean systeemisen sairauden kliinisiä merkkejä (hengitystiheys  $\geq 30$  hengitystä minuutissa, syketiheys  $\geq 125$  lyöntiä minuutissa, happisaturaatio  $\leq 93$  % huoneilmassa merenpinnan korkeudella tai valtimoveren happiosapaineen ja sisäänhengitysilman happipitoisuuden suhde  $< 300$  mmHg)
- hengitysvajaus [määritellään suurivirtauksisen happihoidon, ei-invasiivisen ventilaation, mekaanisen ventilaation tai veren kehonulkoisen happeuttamisen (ECMO) tarpeeksi]
- todisteita sokista (systolinen verenpaine  $< 90$  mmHg, diastolinen verenpaine  $< 60$  mmHg tai vasopressorien tarve)
- merkittävä akuutti munuaisten, maksan tai hermoston toimintahäiriö
- hoito teho-osastolla
- kuolema.

a. n1 = Päätetapahtuman määritelmän saavuttaneiden osallistujien lukumäärä.

b. n2 = Osallistujien määrä, joilla oli mahdollisuus saavuttaa päätetapahtuma.

c. Rokotteen tehon kaksisuuntainen luottamusväli (CI) määritettiin Clopper-Pearsonin menetelmällä ja on mukautettu seuranta-aikaan.

d. Teho arvioitiin 1. annoksen perusteella koko käytettävissä olevasta (modifioidusta hoitoaikaan mukaisesta) tehopopulaatiosta, johon sisältyivät kaikki vähintään yhden tutkimusrokoteannoksen saaneet satunnaistetut osallistujat.

e. Kokonaisseuranta-aika 1 000 henkilövuotena kyseisen päätetapahtuman suhteen kaikilla osallistujilla, joilla oli mahdollisuus saavuttaa päätetapahtuma. COVID-19-tapausten keräysjakso alkoi 1. annoksen saamisesta ja päättyi seurantajakson loppuun.

f. Tehon arviointi perustui arviointikelpoiseen tehopopulaatioon (7 vuorokautta), johon sisältyivät kaikki soveltuvat satunnaistetut osallistujat, jotka olivat saaneet kaikki tutkimusrokoteannokset satunnaistetusti ennalta määritetyn aikaikkunan sisällä, ja joilla ei lääkärin arvion mukaan esiintynyt muita merkittäviä poikkeamia tutkimussuunnitelmasta.

- g. Kokonaisseuranta-aika 1 000 henkilövuotena kyseisen päätetapahtuman suhteen kaikilla osallistujilla, joilla oli mahdollisuus saavuttaa päätetapahtuma. COVID-19-tapausten keräysjakso alkoi 7 vuorokauden kuluttua annoksen 2 saamisesta ja päättyi seurantajakson loppuun.

#### *Teho ja immunogeenisuus 12–15-vuotiailla nuorilla – 2 annoksen jälkeen*

Tutkimuksen 2 alustavassa analyysissä 12–15-vuotiailla nuorilla (seuranta-ajan mediaani oli vähintään 2 kuukautta 2. annoksen jälkeen), joilla ei ollut todisteita aiemmasta infektiosta, rokotteen saaneilla 1 005 osallistujalla ei todettu yhtäkään tautitapausta, kun lumerokotteen saaneilla 978 osallistujalla todettiin 16 tapausta. Tehon piste-estimaatti on 100 % (95 %:n luottamusväli 75,3; 100,0). Niiden osallistujien joukossa, joilla oli tai ei ollut todisteita aiemmasta infektiosta, rokotteen saaneilla 1 119 osallistujalla todettiin 0 tapausta ja lumerokotteen saaneilla 1 110 osallistujalla todettiin 18 tapausta. Myös tämä osoittaa tehon piste-estimaatin olevan 100 % (95 %:n luottamusväli 78,1; 100,0).

Tehoanalyysija päivitettiin lisäämällä sokkoutetun lumelääkekontrolloidun seurantajakson aikana ilmenneitä uusia varmistettuja COVID-19-tapauksia, jolloin tehopopulaation seuranta-aika oli enintään 6 kuukautta 2. annoksen jälkeen.

Tutkimuksen 2 päivitetystä tehoanalyysistä 12–15-vuotiailla nuorilla, joilla ei ollut todisteita aikaisemmasta infektiosta, 1 057 rokotetun osallistujan joukossa ei esiintynyt lainkaan tapauksia ja 1 030 lumerokotteen saaneen joukossa esiintyi 28 tapausta. Tehon piste-estimaatti on 100 % (95 %:n luottamusväli 86,8; 100,0) aikana, jolloin alfavariantti oli vallitseva viruskanta. Niillä osallistujilla, joilla joko oli tai ei ollut todisteita aikaisemmasta infektiosta, 1 119 rokotetun osallistujan joukossa ei esiintynyt lainkaan tapauksia ja 1 109 lumerokotteen saaneen joukossa esiintyi 30 tapausta. Myös tämä osoittaa tehon piste-estimaatin olevan 100 % (95 %:n luottamusväli 87,5; 100,0).

Tutkimuksessa 2 SARS-CoV-2:n neutraloivien titterien analyysi tehtiin 1 kuukausi toisen annoksen jälkeen osajoukolla, johon valittiin sattumanvaraisesti osallistujia, joilla ei ollut serologisia tai virologisia todisteita aiemmasta SARS-CoV-2-infektiosta siihen mennessä, kun toisen annoksen saamisesta oli kulunut 1 kuukausi. 12–15-vuotiaiden nuorten (n = 190) vastetta verrattiin 16–25-vuotiaiden osallistujien (n = 170) vasteeseen.

12–15-vuotiaiden ikäryhmän ja 16–25-vuotiaiden ikäryhmän geometrinen keskititterien (GMT) suhde oli 1,76 ja 2-tahoinen 95 %:n luottamusväli oli 1,47–2,10. Näin ollen 1,5-kertaisen samanveroisuuden kriteeri täyttyi, koska 2-tahoisin 95 %:n luottamusvälin alempi raja oli > 0,67 geometrinen keskiarvojen suhteen (GMR) osalta.

#### *Teho ja immunogeenisuus 5–11-vuotiailla (ts. 5-vuotiaista alle 12-vuotiaisiin) lapsilla – 2 annoksen jälkeen*

Tutkimus 3 on faasin 1/2/3 tutkimus, joka koostuu avoimesta rokoteannoksen löytämiseen tähtäävästä osasta (faasi 1) ja monikansallisesta, satunnaistetusta, lumelääke- (keittosuolaliuos) -kontrolloidusta, tarkkailijasokkoutetusta tehoa koskevasta monikeskustutkimuksesta (faasi 2/3), johon kirjautui 5–11-vuotiaita osallistujia. Suurin osa (94,4 %) satunnaistetuista rokotteen saaneista lapsista sai toisen annoksen 19–23 päivää ensimmäisen annoksen jälkeen.

5–11-vuotiaiden lasten, joilla ei ollut todisteita aikaisemmasta SARS-CoV-2-infektiosta, rokotteen tehoa koskevat alustavat tulokset esitetään taulukossa 8. Osallistujilla, joilla oli todisteita aikaisemmasta SARS-CoV-2-infektiosta, ei havaittu COVID-19-tapauksia rokoteriivissä eikä lumeryhmässä.



**Taulukko 8. Rokotteen teho – COVID-19:n ilmeneminen vähintään 7 vuorokautta 2. annoksen jälkeen: Ei todisteita infektiosta ennen kuin 2. annoksesta oli kulunut 7 vuorokautta – Faasi 2/3 – 5–11-vuotiaiden lasten arvioitavissa oleva tehopopulaatio**

<b>Ensimmäisen COVID-19:n ilmeneminen vähintään 7 vuorokautta 2. annoksen jälkeen 5–11-vuotiailla lapsilla, joilla ei ollut todisteita aiemmasta SARS-CoV-2 infektiosta*</b>			
	<b>COVID-19-mRNA-rokote 10 mikrogrammaa /annos N<sup>a</sup>=1 305 tapausta n<sup>1</sup><sup>b</sup> Seuranta-aika<sup>c</sup> (n<sup>2</sup><sup>d</sup>)</b>	<b>Lumerokote N<sup>a</sup>=663 tapausta n<sup>1</sup><sup>b</sup> Seuranta-aika<sup>c</sup> (n<sup>2</sup><sup>d</sup>)</b>	<b>Rokotteen teho % (95 %-n CI)</b>
5–11-vuotiaat lapset	3 0,322 (1 273)	16 0,159 (637)	90,7 (67,7; 98,3)

Huomautus: Vahvistetut tapaukset määritettiin käännteistranskriptiopolymeraasiketjureaktiolla (RT-PCR) ja vähintään yhdellä COVID-19:ään viittaavalla oireella (oireita olivat kuume, uusi tai voimistunut yskä, uusi tai lisääntynyt hengenahdistus, vilunväristykset, uusi tai lisääntynyt lihaskipu, uusi maku- tai hajuaistin häviäminen, kurkkukipu, ripuli tai oksentelu).

\* Analyysiin sisällytettiin osallistujia, joilla ei ollut todisteita aiemmasta SARS-CoV-2-infektiosta (eli negatiivinen N-proteiiniin sitoutuva vasta-aine [seerumi] käynnillä 1, eikä nukleiinihappojen amplifikaatiotestillä (NAAT) [nenänielunäyte] todettua SARS-CoV-2-infektiota käynneillä 1 ja 2), ja jotka saivat negatiivisen tuloksen NAAT-testistä (nenänielunäyte) kaikilla aikataulun ulkopuolisilla käynneillä, jotka järjestettiin ennen kuin 2 annoksesta oli kulunut 7 vuorokautta.

- N = Osallistujien lukumäärä ryhmässä.
- n<sup>1</sup> = Päätetapahtuman määritelmän saavuttaneiden osallistujien lukumäärä.
- Kokonaisseuranta-aika 1 000 henkilövuotena kyseisen päätetapahtuman suhteen kaikilla osallistujilla, joilla oli mahdollisuus saavuttaa päätetapahtuma. COVID-19-tapausten keräysjakso alkoi 7 vuorokauden kuluttua annoksen 2 saamisesta ja päättyi seurantajakson loppuun.
- n<sup>2</sup> = Osallistujien määrä, joilla oli mahdollisuus saavuttaa päätetapahtuma.

Etukäteen määritetyn hypoteesin mukainen tehoanalyysi suoritettiin sokkoutetun lumelääkekontrolloidun seurantajakson aikana ilmenneillä uusilla varmistetuilla COVID-19-tapauksilla, jolloin tehopopulaation seuranta-aika oli enintään 6 kuukautta 2. annoksen jälkeen.

Tutkimuksen 3 tehoanalyysissä 5–11-vuotiailla lapsilla, joilla ei ollut todisteita aikaisemmasta infektiosta, 2 703 rokotetun osallistujan joukossa esiintyi 10 tapausta ja 1 348 lumerokotteen saaneen joukossa esiintyi 42 tapausta. Tehon piste-estimaatti on 88,2 % (95 %-n luottamusväli 76,2; 94,7) aikana, jolloin deltavariantti oli vallitseva viruskanta. Niillä osallistujilla, joilla joko oli tai ei ollut todisteita aikaisemmasta infektiosta, 3 018 rokotetun osallistujan joukossa esiintyi 12 tapausta ja 1 511 lumerokotteen saaneen joukossa esiintyi 42 tapausta. Tehon piste-estimaatti on 85,7 % (95 %-n luottamusväli 72,4; 93,2).

Tutkimuksessa 3 SARS-CoV-2:n 50 % neutraloivien titterien (NT50) analyysi tehtiin 1 kuukausi toisen annoksen jälkeen osajoukolla, johon valittiin sattumanvaraisesti osallistujia, ja se osoittautui tehokkaaksi vertailtaessa (immunobridging) tutkimuksen 3 faasiin 2/3 osallistuneiden 5–11-vuotiaiden (5-vuotiaista alle 12-vuotiaisiin) lasten immuunivasteita tutkimuksen 2 faasiin 2/3 osallistuneiden 16–25-vuotiaiden osallistujien immuunivasteisiin. Osallistujilla ei ollut serologista tai virologista todisteita aikaisemmasta SARS-CoV2-infektiosta enintään 1 kuukausi toisen annoksen jälkeen, joten he täyttivät ennalta määritellyt vertailukelpoisuutta (immunobridging) koskevat kriteerit sekä geometristen keskiarvojen suhteen (GMR) että serovasteiden välisen eron osalta, kun serovaste määriteltiin SARS-CoV-2:n NT50-arvon  $\geq 4$ -kertaistumiseksi lähtötilanteesta (ennen 1. annosta).

5–11-vuotiaiden (5-vuotiaista alle 12-vuotiaisiin) lasten SARS-CoV-2:n NT50-arvon GMR 1 kuukausi toisen annoksen jälkeen suhteessa 16–25-vuotiaisiin nuoriin aikuisiin oli 1,04 (kaksisuuntainen 95 %-n luottamusväli: 0,93; 1,18). Niistä osallistujista, joilla ei ollut todisteita aikaisemmasta SARS-CoV-2-infektiosta enintään 1 kuukausi toisen annoksen jälkeen, 5–11-vuotiaista lapsista 99,2 %:lla ja 16–

25-vuotiaista osallistujista 99,2 %:lla todettiin serovaste 1 kuukausi toisen annoksen saamisen jälkeen. Kahden ikäryhmän (lapset – nuoret aikuiset) välinen ero serovasteen saaneiden osallistujien osuudessa oli 0,0 % (kaksitahoinen 95 %:n luottamusväli: -2,0 %; 2,2 %). Nämä tiedot esitetään taulukossa 9.

**Taulukko 9. 50 % neutraloivan titterin geometrinen keskiarvojen suhteen ja serovasteen saaneiden osallistujien prosenttiosuuksien erojen yhteenveto – 5–11-vuotiaiden lasten (Tutkimus 3) ja 16–25-vuotiaiden osallistujien (Tutkimus 2) vertailu – osallistujat, joilla ei ollut todisteita infektiosta enintään 1 kuukausi toisen annoksen jälkeen – immunobridging-osajoukko – Faasi 2/3 – arviointikelpoinen immunogeenisuuspopulaatio**

		COVID-19-mRNA-rokote		5–11-vuotiaat/ 16–25-vuotiaat	
		10 mikrogrammaa /annos 5–11-vuotiaat N <sup>a</sup> =264	30 mikrogrammaa /annos 16–25-vuotiaat N <sup>a</sup> =253		
Aikapiste <sup>b</sup>		GMT <sup>c</sup> (95 %:n CI <sup>e</sup> )	GMT <sup>c</sup> (95 %:n CI <sup>e</sup> )	GMR <sup>d</sup> (95 %:n CI <sup>d</sup> )	Täytti immunobridging- tavoitteen <sup>c</sup> (K/E)
<b>Geometrinen keskiarvo, 50 % neutraloiva titteri<sup>f</sup> (GMT<sup>c</sup>)</b>	1 kk 2. annokse n jälkeen	1 197,6 (1 106,1; 1 296,6)	1 146,5 (1 045,5; 1 252,2)	1,04 (0,93; 1,18)	K
	Aikapiste <sup>b</sup>	n <sup>g</sup> (%) (95% CI <sup>h</sup> )	n <sup>g</sup> (%) (95% CI <sup>h</sup> )	Ero % <sup>i</sup> (95 %:n CI <sup>j</sup> )	Täytti immunobridging- tavoitteen <sup>k</sup> (K/E)
<b>Serovaste-prosentti (%) 50 % neutraloivalle titterille<sup>f</sup></b>	1 kk 2. annokse n jälkeen	262 (99,2) (97,3; 99,9)	251 (99,2) (97,2; 99,9)	0,0 (-2,0; 2,2)	K

Lyhenteet: CI = luottamusväli; GMR = geometrinen keskiarvojen suhde; GMT = geometrinen keskititteri; LLOQ = alempi määrittämiss raja; NAAT = nukleinihappojen amplifikaatiotesti; NT50 = 50 % neutraloiva titteri; SARS-CoV-2 = koronavirus 2:n aiheuttama vaikea akuutti hengitystieoireyhtymä.

Huomautus: Analyysiin sisällytettiin osallistujat, joilla ei ollut serologisia tai virologisia todisteita (enintään 1 kuukausi toisen annoksen jälkeen otettu verinäyte) aiemmasta SARS-CoV-2-infektiosta (eli negatiivinen N-proteiiniin sitoutuva vasta-aine [seerumi] 1. annoksen käynnillä ja 1 kuukausi toisen annoksen jälkeen, eikä NAAT-testillä [nenänielunäyte] todettua SARS-CoV-2-infektiota) 1. ja 2. annoksen käynneillä ja jotka saivat negatiivisen tuloksen NAAT-testistä (nenänielunäyte) kaikilla aikataulun ulkopuolisilla käynneillä enintään 1 kuukausi toisen annoksen jälkeen.

Huomautus: Serovaste määriteltiin NT50-arvon  $\geq 4$ -kertaistumiseksi lähtötilanteesta (ennen 1. annosta). Jos lähtötilanteen arvo jäi LLOQ:n alapuolelle, rokotteen jälkeen tehdyssä mittauksessa saatu tulos  $\geq 4 \times$  LLOQ määriteltiin serovasteeksi.

- N = Osallistujien lukumäärä, joilta oli saatavilla päteviä ja varmoja määrittämistuloksia ennen rokotetta ja 1 kuukauden kohdalla toisen annoksen jälkeen. Näitä arvoja käytettiin nimittäjinä serovasteita koskevissa prosenttiosuuslaskuissa.
- Tutkimussuunnitelmassa määritelty ajankohta verinäytteen ottamiselle.
- GMT-arvot ja kaksisuuntaiset 95 %:n luottamusvälit laskettiin korottamalla potenssiin titterien logaritrikeskiarvot ja vastaavat luottamusvälit (perustuu Studentin t-jakaumaan). LLOQ:n alapuolelle jäävien määrittämistulosten arvoksi määritettiin  $0,5 \times$  LLOQ.
- GMR-arvot ja kaksisuuntaiset 95 %:n luottamusvälit laskettiin korottamalla potenssiin määrittämyksen logaritmien titterit (5–11-vuotiaat – 16–25-vuotiaat) ja vastaavat luottamusvälit (perustuu Studentin t-jakaumaan).
- GMT:in perustuva vertailukelpoisuus (immunobridging) todettiin, jos GMR:n kaksisuuntaisen 97,5 %:n luottamusvälin alaraja oli  $> 0,67$  ja GMR:n piste-estimaatti oli  $\geq 0,80$ .
- SARS-CoV-2:n NT50 määritettiin SARS-CoV-2-viruksen mNeonGreen-mikroneutralisaatiomäärityksellä. Määrityksessä käytetään USA\_WA1/2020-kannasta johdettua fluoresoivaa raportoijavirus, ja viruksen neutralisaatio luetaan Vero-soluista muodostuvasta yksisolukerroksesta. Näytteen NT50 määritetään resiprookkiseksi seerumilaimennokseksi, jossa 50 % viruksista on neutraloitu.

- g. n = Niiden osallistujien lukumäärä, joilla todettiin NT50:n perustuva serovaste 1 kuukausi 2. annoksen jälkeen.
- h. Eksakti kaksisuuntainen luottamusväli, joka perustuu Clopper-Pearsonin menetelmään.
- i. Suhteellisten osuuksien ero, joka ilmaistaan prosenttilukuna (5–11-vuotiaat – 16–25-vuotiaat).
- j. Kaksisuuntainen luottamusväli, joka perustuu Miittisen ja Nurmisen menetelmällä lasketulle suhteellisten osuuksien erolle, ilmaistaan prosenttilukuna.
- k. Serovasteiden prosentiosuuksiin perustuva vertailukelpoisuus (immunobridging) todettiin, jos serovasteiden eron kaksisuuntaisen 95 %:n luottamusvälin alaraja on suurempi kuin -10,0 %.

*Immunogeenisuus 5–11-vuotiailla (5-vuotiaista alle 12-vuotiaisiin) lapsilla – tehosteannoksen jälkeen*

Comirnaty-tehosteannos annettiin satunnaisesti valituille 401 tutkittavalle tutkimuksessa 3. Tehosteannoksen teho 5–11-vuotiailla pääteltiin immunogeenisuuden perusteella. Immunogeenisuutta arvioitiin NT50-arvolla suhteessa SARS-CoV-2-vertailukantaan (USA\_WA1/2020). Analyysissa, jossa 1 kuukausi tehosteannoksen jälkeen saatua NT50-arvoa verrattiin ennen tehosteannosta saatuun NT50-arvoon, todettiin GMT:n merkittävää nousua 5–11-vuotiailla tutkittavilla, joilla ei ollut serologisia tai virologisia todisteita aikaisemmasta SARS-CoV-2-infektiosta enintään 1 kuukausi 2. annoksen ja tehosteannoksen jälkeen. Analyysin yhteenvedo esitetään taulukossa 10.

**Taulukko 10. Geometrinen keskititterien yhteenvedo – NT50 – osallistujat, joilla ei ollut todisteita infektiosta – faasi 2/3 – immunogeenisuusryhmä – 5–11-vuotiaat – arviointikelpoinen immunogeenisuuspopulaatio**

	Aikapiste <sup>a</sup>		1 kuukausi tehosteannoksen jälkeen/ 1 kuukausi 2. annoksen jälkeen
	1 kuukausi tehosteannoksen jälkeen (n <sup>b</sup> =67)	1 kuukausi 2. annoksen jälkeen (n <sup>b</sup> =96)	
Määrittäminen	GMT <sup>c</sup> (95 %:n CI <sup>e</sup> )	GMT <sup>c</sup> (95 %:n CI <sup>e</sup> )	GMR <sup>d</sup> (95 %:n CI <sup>d</sup> )
SARS-CoV-2-neutralointimääritys - NT50 (titteri)	2 720,9 (2 280,1; 3247,0)	1 253,9 (1 116,0; 1 408,9)	2,17 (1,76; 2,68)

Lyhenteet: CI = luottamusväli; GMR = geometrinen keskiarvojen suhde; GMT = geometrinen keskititteri; LLOQ = alempi määrittämiss raja; NT50 = 50 % neutraloiva titteri; SARS-CoV-2 = koronavirus 2:n aiheuttama vaikea akuutti hengitystieoireyhtymä.

- a. Tutkimussuunnitelmassa määritelty ajankohta verinäytteen ottamiselle.
- b. n = Osallistujien lukumäärä, joilta oli saatavilla päteviä ja varmoja määrittämistuloksia valituille määrityksille annettuna ajankohtana.
- c. GMT-arvot ja kaksisuuntaiset 95 %:n luottamusvälit laskettiin korottamalla potenssiin titterien logaritmikeskiarvot ja vastaavat luottamusvälit (perustuu Studentin t-jakaumaan). LLOQ:n alapuolelle jäävien määritystulosten arvoksi määritettiin  $0,5 \times \text{LLOQ}$ .
- d. GMR-arvot ja kaksisuuntaiset 95 %:n luottamusvälit laskettiin korottamalla potenssiin titterien logaritmien keskierot (1 kuukausi tehosteannoksen jälkeen miinus 1 kuukausi 2. annoksen jälkeen) ja vastaavat luottamusvälit (perustuu Studentin t-jakaumaan).

Pediatriiset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Comirnaty-valmisteen käytöstä COVID-19:n estämisessä kaikissa pediatriisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatriisten potilaiden hoidossa).

**5.2 Farmakokinetiikka**

Ei oleellinen.

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten ei-kliiniset tiedot eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

#### Yleinen toksisuus

Kun rotille annettiin Comirnaty-rokote lihakseen (3 täyttä ihmisille tarkoitettua annosta kerran viikossa, mikä johti suhteellisesti korkeampiin tasoihin rotilla painoeron vuoksi), niillä ilmeni injektiokohdan turvotusta ja punoitusta sekä valkosolumäärän nousua (mukaan lukien basofiilit ja eosinofiilit), mikä viittaa tulehdusvasteeseen sekä portaali alueen hepatosyyttien vakuolisoitumiseen ilman todisteita maksavauriosta. Kaikki muutokset olivat palautuvia.

#### Genotoksisuus/karsinogeenisuus

Genotoksisuus- tai karsinogeenisuustutkimuksia ei tehty. Rokotteen komponenttien (lipidit ja mRNA) ei odoteta olevan genotoksisesti potentteja.

#### Lisääntymistoksisuus

Lisääntymis- ja kehitystoksisuutta tutkittiin rotilla yhdistetyssä hedelmällisyys- ja kehitystoksisuustutkimuksessa, jossa naarasrotat saivat lihakseen Comirnaty-rokotteen ennen parittelua ja tiineyden aikana (4 täyttä ihmisille tarkoitettua annosta, mikä johti suhteessa korkeampiin tasoihin rotissa painoeron vuoksi, aina parittelua edeltävästä päivästä 21 tiineyden päivään 20 asti). SARS-CoV-2:n neutraloiva vasta-ainevaste näkyi emorotissa alkaen ajasta ennen parittelua tutkimuksen päättämiseen eli synnytyksen jälkeiseen päivään 21 asti sekä sikiöissä ja poikasissa. Rokotteeseen liittyviä vaikutuksia naaraan hedelmällisyyteen, raskauteen tai alkion, sikiön tai poikasen kehittymiseen ei ollut. Tietoja Comirnaty-rokotteen istukkaan siirtymisestä tai erittymisestä ihmisen rintamaitoon ei ole saatavilla.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

((4-hydroksibutyryli)atsanediyyli)di(heksaani-6,1-diyyli)di(2-heksyylidekanoaatti) (ALC-0315)

2-[(polyetyleeniglykoli)-2000]-N,N-ditetradekyyliasetamidi (ALC-0159)

1,2-distearoyyli-sn-glysero-3-fosfokoliini (DSPC)

Kolesteroli

Trometamoli

Trometamolihydrokloridi

Sakkarooosi

Injektionesteisiin käytettävä vesi

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

### 6.3 Kesto aika

#### Avaamattomat injektio pullot

Rokote vastaanotetaan pakastettuna lämpötilassa  $-90...-60$  °C.

Pakastettuja rokotteita voi säilyttää joko lämpötilassa  $-90...-60$  °C tai  $2-8$  °C vastaanottamisen jälkeen.

18 kuukautta säilytettynä lämpötilassa  $-90...-60$  °C.

Sulatettuja (aiemmin pakastettuna olleita) injektio pulloja voi 18 kuukauden kestoajan sisällä säilyttää lämpötilassa  $2-8$  °C enintään 10 viikon ajan.

## Sulattaminen

### *Kerta-annosinjektiopullot*

Kun rokotetta säilytetään pakastettuna lämpötilassa  $-90...-60\text{ °C}$ , 10 kerta-annosinjektiopulloa sisältävä rokotepakkaus voidaan sulattaa lämpötilassa  $2-8\text{ °C}$  kahdessa tunnissa tai yksittäiset injektiopullot voidaan sulattaa huoneenlämmössä (enintään  $30\text{ °C}$ ) 30 minuutissa.

### *Moniannosinjektiopullot*

Kun rokotetta säilytetään pakastettuna lämpötilassa  $-90...-60\text{ °C}$ , 10 moniannosinjektiopulloa sisältävä rokotepakkaus voidaan sulattaa lämpötilassa  $2-8\text{ °C}$  kuudessa tunnissa tai yksittäiset injektiopullot voidaan sulattaa huoneenlämmössä (enintään  $30\text{ °C}$ ) 30 minuutissa.

### Sulatetut (aiemmin pakastettuna olleet) injektiopullot

10 viikkoa, kun säilytetään ja kuljetetaan lämpötilassa  $2-8\text{ °C}$  18 kuukauden kestoajan sisällä.

- Kun rokote siirretään säilytettäväksi lämpötilassa  $2-8\text{ °C}$ , päivitetty viimeinen käyttöpäivä on kirjoitettava ulkopakkaukseen ja rokote käytettävä tai hävitettävä tähän päivitettyyn viimeiseen käyttöpäivään mennessä. Alkuperäinen viimeinen käyttöpäivä on yliviivattava.
- Jos rokote vastaanotetaan lämpötilassa  $2-8\text{ °C}$ , se on säilytettävä lämpötilassa  $2-8\text{ °C}$ . Ulkopakkaukseen on oltava päivitetty viimeinen käyttöpäivä, jonka tulee olla jääkaapissa säilyttämisen viimeinen käyttöpäivä, ja alkuperäisen viimeisen käyttöpäivän on oltava yliviivattu.

Ennen käyttöä avaamattomia injektiopulloja voi säilyttää enintään 12 tuntia lämpötilassa  $8-30\text{ °C}$ . Sulatettuja injektiopulloja voi käsitellä huoneenvalossa.

### **Sulatuksen jälkeen rokotetta ei saa pakastaa uudelleen.**

### Lämpötilapoikkeaman käsittely jääkaapissa säilyttämisen aikana

- Säilyvyystiedot osoittavat, että avaamaton injektiopullo säilyy stabiilina enintään 10 viikkoa säilytettäessä lämpötilassa  $-2...2\text{ °C}$ , 10 viikon ( $2-8\text{ °C}$ ) säilytysjakson aikana.
- Säilyvyystiedot osoittavat, että injektiopulloa voidaan säilyttää enintään 24 tuntia lämpötilassa  $8...30\text{ °C}$ , sisältäen enintään 12 tuntia ensimmäisen annoksen ottamisen jälkeen.

Nämä tiedot on tarkoitettu ohjeeksi terveydenhuollon ammattilaisille ainoastaan ohimenevän lämpötilapoikkeaman tapauksessa.

### Avatut injektiopullot

Kemiallisen ja fysikaalisen käytönaikaisen säilyvyyden on osoitettu olevan 12 tuntia lämpötilassa  $2-30\text{ °C}$ , mukaan lukien enintään 6 tunnin pituinen kuljetusaika. Mikrobiologiselta kannalta valmiste on käytettävä välittömästi, ellei avausmenetelmä sulje pois mikrobikontaminaation mahdollisuutta. Jos sitä ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

## **6.4 Säilytys**

Säilytä pakastettuna lämpötilassa  $-90...-60\text{ °C}$ .  
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Säilytyksen aikana on minimoitava altistus valaistukselle ja vältettävä altistusta suoralle auringonvalolle ja ultravioletivalolle.

Sulatettamisen ja ensimmäisen avauksen jälkeinen lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

Comirnaty Omicron XBB.1.5 -dispersio toimitetaan 2 ml:n läpinäkyvässä injektiopullossa (tyypin I lasia), jossa on tulppa (synteettistä bromobutyylikumia) ja muovinen sininen napsautuskorkki sekä alumiinitiiviste.

Yksi kerta-annosinjektiopullo sisältää yhden 0,3 ml:n annoksen, katso kohdat 4.2 ja 6.6.  
Yksi moniannosinjektiopullo (2,25 ml) sisältää kuusi 0,3 ml:n annosta, ks. kohdat 4.2 ja 6.6.

Kerta-annosinjektiopullojen pakkauskoko: 10 injektiopulloa.

Moniannosinjektiopullojen pakkauskoot: 10 injektiopulloa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiseksi ja muut käsittelyohjeet

### Käsittelyohjeet ennen käyttöä

Terveystieteiden ammattilaisen on valmistettava Comirnaty Omicron XBB.1.5 aseptisellä tekniikalla, jotta valmistetun dispersion steriiliys voidaan varmistaa.

- **Tarkista**, että injektiopullossa on **muovinen sininen korkki** ja että valmisteen nimi on **Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mikrogrammaa/annos injektioneste, dispersio** (5–11-vuotiaat lapset).
- Jos injektiopullossa on toisen valmisteen nimi etiketissä, katso kyseisen valmistemuodon valmisteyhteenvetoa.
- Jos injektiopullo säilytetään pakastettuna, sisältö on sulatettava ennen käyttöä. Pakastetut injektiopullot on siirrettävä sulamaan tilaan, jonka lämpötila on 2–8 °C. Injektiopullojen on oltava kokonaan sulaneita ennen käyttöä.
  - Kerta-annosinjektiopullot: 10 kerta-annosinjektiopulloa sisältävän pakkauksen sulamiseen voi kulua 2 tuntia.
  - Moniannosinjektiopullot: 10 moniannosinjektiopulloa sisältävän pakkauksen sulamiseen voi kulua 6 tuntia.
- Kun injektiopullot siirretään säilytykseen lämpötilaan 2–8 °C, pahvikotelon viimeinen käyttöpäivä on päivitettävä.
- Avaamattomat injektiopullot voidaan **säilyttää enintään 10 viikon ajan lämpötilassa 2–8 °C**, jos pakkaukseen painettu viimeinen käyttöpäivämäärä (EXP) ei ylity.
- Yksittäisiä pakastettuja injektiopulloja voi vaihtoehtoisesti sulattaa 30 minuutin ajan enintään 30 °C:n lämpötilassa.
- Ennen käyttöä avaamatonta injektiopulloa voidaan säilyttää korkeintaan 12 tuntia enintään 30 °C:n lämpötilassa. Sulatettuja injektiopulloja voi käsitellä huoneenvalossa.

### 0,3 ml:n annosten valmisteleminen

- Sekoita kääntelemällä varovasti ylösalaisin 10 kertaa ennen käyttöä. Ei saa ravistaa.
- Ennen sekoitusta sulatettu dispersio voi sisältää valkoisia tai vaaleita läpinäkymättömiä hajanaisia hiukkasia.
- Sekoittamisen jälkeen rokotteen pitäisi olla väritöntä tai hieman opalisoivaa dispersiota, jossa ei näy hiukkasia. Älä käytä rokotetta, jos siinä näkyy hiukkasia tai värimuutoksia.
- Tarkista, onko kyseessä kerta- vai moniannosinjektiopullo, ja noudata soveltuvia alla olevia ohjeita:
  - Kerta-annosinjektiopullot
    - Vedä yksi 0,3 ml:n annos rokotetta.
    - Hävitä injektiopullo ja mahdollinen yli jäänyt määrä.
  - Moniannosinjektiopullot
    - Yksi moniannosinjektiopullo sisältää kuusi 0,3 ml:n annosta.
    - Puhdista injektiopullon tulppa kertakäyttöisellä antiseptisellä vanulapulla noudattaen aseptista tekniikkaa.
    - Vedä ruiskuun 0,3 ml Comirnaty Omicron XBB.1.5 -valmistetta 5–11-vuotiaille lapsille.

Jotta yhdestä injektiopullostsa saataisiin vedettyä kuusi annosta, on käytettävä **pienen kuolleiden tilavuuden ruiskuja ja/tai neuloja**. Ruisku- ja neulayhdistelmän kuollut tilavuus ei saa olla yli 35 mikrolitraa. Jos käytetään vakioruiskuja ja -neuloja, liuosta ei ehkä ole riittävästi, jotta yhdestä injektiopullostsa voitaisiin vetää kuusi annosta.

- Jokaisessa annoksessa on oltava 0,3 ml rokotetta.
- Jos injektiopullossa jäljellä olevasta määrästä ei voida saada täyttä 0,3 ml:n annosta, hävitä injektiopullo ja mahdollinen yli jäänyt määrä.
- Kirjaa asianomainen päivämäärä/kellonaika injektiopulloon. Hävitä käyttämätön rokote 12 tunnin sisällä ensimmäisen annoksen ottamisesta.

#### Hävittäminen

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

BioNTech Manufacturing GmbH  
An der Goldgrube 12  
55131 Mainz  
Saksa  
Puhelin: +49 6131 9084-0  
Faksi: +49 6131 9084-2121  
service@biontech.de

### **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

#### Kerta-annosinjektiopullot

EU/1/20/1528/022

#### Moniannosinjektiopullot

EU/1/20/1528/023

### **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 21. joulukuuta 2020  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 10. lokakuuta 2022

### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

3.7.2024

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla  
<https://www.ema.europa.eu>.