

▼ 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 10 mikrogrammaa/annos injektiokonsentraatti, dispersiota varten
COVID-19-mRNA-rokote

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Tämä on moniannosinjektiopullo, jossa on oranssi korkki, ja jonka sisältö on laimennettava ennen käyttöä.

Yksi injektiopullo (1,3 ml) sisältää kymmenen 0,2 ml:n annosta laimennuksen jälkeen, ks. kohdat 4.2 ja 6.6.

Yksi annos (0,2 ml) sisältää 10 mikrogrammaa totsinaameraania, COVID-19-mRNA-rokotetta (nukleosidimuokattu, pakattuna lipidinanopartikkeleihin).

Totsinaameraani 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 piikkiproteiinia (S).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokonsentraatti, dispersiota varten (steriili konsentraatti).
Rokote on valkoinen tai vaalea dispersio (pH: 6,9–7,9).

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Comirnaty 10 mikrogrammaa/annos injektiokonsentraatti, dispersiota varten, 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 (5-vuotiaista alle 12-vuotiaisiin) lapset

Comirnaty 10 mikrogrammaa/annos injektoidaan laimentamisen jälkeen lihakseen yksittäisenä 0,2 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 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 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 ja imeväisille. Katso lisätietoja muiden annosmuotojen valmisteyhteenvedosta.

Rokotteen turvallisuutta ja tehoa alle 6 kuukauden ikäisten imeväisten hoidossa ei ole vielä varmistettu.

Antotapa

Comirnaty 10 mikrogrammaa/annos injektiokonsentraatti, dispersiota varten, annetaan lihakseen laimennuksen jälkeen (ks. kohta 6.6).

Comirnaty-injektiopullot sisältävät laimennuksen jälkeen kymmenen 0,2 ml:n annosta rokotetta. Jotta yhdestä injektiopullosta saataisiin vedettyä 10 annosta, on käytettävä pienen kuolleen 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 injektiopullosta voitaisiin vetää kymmenes annos. Ruiskun ja neulan tyypistä riippumatta:

- jokaisessa annoksessa on oltava 0,2 ml rokotetta
- jos injektiopullossa jäljellä olevasta määrästä ei voida saada täyttä 0,2 ml:n annosta, hävitä injektiopullo ja mahdollinen yli jäänyt määrä
- älä yhdistä eri injektiopulloista yli jäänyttä rokotetta keskenään.

Suosittelun antokohta on hartialihaks.

Rokotetta ei saa pistää verisuoneen (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.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyys 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 rokotteiden 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 (vanhempineen ja huoltajineen) on kehoitettava 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-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-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-rokotteen antoa muiden rokotteiden kanssa ei ole tutkittu.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Suuri määrä havainnointitietoa naisista, jotka saivat Comirnaty-rokotteen raskauden toisella tai

kolmannella raskauskolmanneksella, ei ole 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). Comirnaty-rokotetta voi käyttää raskauden aikana.

Imetys

Ei ole odotettavissa vaikutuksia vastasyntyneisiin tai imeväisiin, sillä Comirnaty-rokotteen systeeminen altistus rintaruokkivalle naiselle on merkityksetön. Havainnointitiedot rokotuksen saamisen jälkeen imettäneistä naisista eivät ole osoittaneet vastasyntyneisiin/imeväisiin kohdistuvaa haittavaikutusten riskiä. Comirnaty-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-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 yhteenvedo

5–11-vuotiaat (5-vuotiaista alle 12-vuotiaisiin) lapset – 2 annoksen jälkeen

Tutkimuksessa 3 yhteensä 3 109 5–11-vuotiasta lasta sai vähintään yhden Comirnaty 10 mikrogrammaa -annoksen 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 (≥ 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 osallistujat – 2 annoksen jälkeen

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

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 (ks. kohta 5.1).

Taulukko vähintään 5-vuotiailla esiintyneistä haittavaikutuksista kliinisten tutkimusten ja 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-valmisteen kliinisissä tutkimuksissa ja myyntiintulon jälkeisessä kokemuksessa

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

- 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 rokotetta 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.

- d. Haittavaikutus määritetty myyntiintulon jälkeen.
- e. Koskee käsivartta, johon rokote annettiin.
- f. Kuumeen esiintymistiheys oli suurempi 2. annoksen kuin 1. annoksen jälkeen.
- g. 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-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle ja ilmoittamaan eränumeron, jos se on saatavilla.

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Kliinisessä tutkimuksessa vähintään 16-vuotiailla tutkittavilla, jotka saivat vahingossa enintään kaksinkertaisen Comirnaty-annoksen suositeltuun annokseen nähden, ei esiintynyt reaktogeenisuuden tai haittatapahtumien lisääntymistä. Ensimmäisessä keskeisessä pediatriassa kliinisessä tutkimuksessa ei esiintynyt tahattomia yliannostustapauksia. Myyntiluvan myöntämisen jälkeen on raportoitu suositeltua suurempien Comirnaty-annosten antoa. Yleisesti ottaen yliannostuksen yhteydessä raportoidut haittatapahtumat ovat vastanneet Comirnaty-valmisteen tunnettua haittavaikutusprofiilia.

Yliannostustapauksissa suositellaan tarkkailemaan elintoimintoja ja antamaan oireenmukaista hoitoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

Comirnaty-valmisteen 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

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 COVID-19-mRNA-rokoteannosta tai kaksi lumerokoteannosta. Tehoanalyysissä oli mukana henkilöitä, jotka saivat toisen rokotuksen 19–42 vuorokauden kuluttua ensimmäisestä rokotuksesta. Suurin osa (93,1 %) rokotteen 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/m², krooninen keuhkosairaus, diabetes mellitus, korkea verenpaine).

Tiedot rokotteen tehosta esitetään taulukossa 2.

Taulukko 2. 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)

COVID-19:n ilmeneminen vähintään 7 vuorokautta 2. annoksen jälkeen osallistujilla, joilla ei ollut todisteita aiemmasta SARS-CoV-2-infektiosta*			
Alaryhmä	COVID-19-mRNA-rokote N ^a = 18 198 tapausta n ¹ ^b Seuranta-aika ^c (n ² ^d)	Lumerokote N ^a = 18 325 tapausta n ¹ ^b Seuranta-aika ^c (n ² ^d)	Rokotteen teho % (95 %-n CI) ^e
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)

Huomautus: 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 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 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.

Päivitettyt tiedot rokotteen tehosta esitetään taulukossa 3.

Taulukko 3. 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

Alaryhmä	COVID-19-mRNA-rokote N^a = 20 998 tapausta n1^b Seuranta-aika^c (n2^d)	Lumerokote N^a = 21 096 tapausta n1^b Seuranta-aika^c (n2^d)	Rokotteen teho % (95 %:n CI^e)
Kaikki osallistujat ^f	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)

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, 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.

Päivitetystä tehoanalyysistä 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 tehoanalyysit 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 4), 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 4. 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 ^a Seuranta-aika (n2 ^b)	Lumerokote Tapaukset n1 ^a Seuranta-aika (n2 ^b)	Rokotteen teho % (95 %-n CI ^c)
1. annoksen jälkeen ^d	1 8,439 ^e (22 505)	30 8,288 ^e (22 435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 vuorokautta 2. annoksen jälkeen ^f	1 6,522 ^g (21 649)	21 6,404 ^g (21 730)	95,3 (70,9; 99,9)

Huomaus: 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 ≥ 30 hengitystä minuutissa, syketiheys ≥ 125 lyöntiä minuutissa, happisaturaatio ≤ 93 % huoneilmassa merenpinnan korkeudella tai valtimoveren happiosapaineen ja sisäänhengitysilman happipitoisuuden suhde < 300 mmHg)
- hengitysvajaus [määritellään suurivirtauksisen happihoidon, ei-invasiivisen ventilaation, mekaanisen ventilaation tai veren kehonulkaisen 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 osallistajat.

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 osallistajat, 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).

Tehoanalyysseja 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 päivitettyssä tehoanalyysissä 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 tapauksia. 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 tapauksia. 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 (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), 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 5. Osallistujilla, joilla oli todisteita aikaisemmasta SARS-CoV-2-infektiosta, ei havaittu COVID-19-tapauksia rokoteriimissä eikä lumeryhmässä.

Taulukko 5. 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

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

Huomaus: 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).

- * 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.
 - 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.

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 ≥ 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 6.

Taulukko 6. 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 ^a =264	30 mikrogrammaa /annos 16–25-vuotiaat N ^a =253		
	Aika- piste ^b	GMT ^c (95 %:n CI ^c)	GMT ^c (95 %:n CI ^c)	GMR ^d (95 %:n CI ^d)	Täytti immunobridging- tavoitteen ^e (K/E)
Geometrinen keskiarvo, 50 % neutraloiva titteri^f (GMT^c)	1 kk 2. annokseen 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^b	n^g (%) (95% CI^h)	n^g (%) (95% CI^h)	Ero %ⁱ (95 %:n CIⁱ)	Täytti immunobridging- tavoitteen^k (K/E)
Serovaste-prosentti (%) 50 % neutraloivall e titterille^f	1 kk 2. annokseen 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 käynnillä ja jotka saivat negatiivisen tuloksen NAAT-testistä (nenänielunäyte) kaikilla aikataulun ulkopuolisilla käynneillä enintään 1 kuukausi toisen annoksen jälkeen.

Huomautus: Serovaste määriteltiin NT50-arvon ≥ 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 logaritmikeskiarvot 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 määrittämiss titterien 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 raportojavirusta, 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 prosenttiosuuksiin 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 saatua 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 yhteenveto esitetään taulukossa 7.

Taulukko 7. Geometrinen keskititterien yhteenveto – NT50 – osallistujat, joilla ei ollut todisteita infektiosta – faasi 2/3 – immunogeenisuusryhmä – 5–11-vuotiaat – arviointikelpoinen immunogeenisuuspopulaatio

	Aikapiste ^a		
	1 kuukausi tehosteannoksen jälkeen (n ^b =67)	1 kuukausi 2. annoksen jälkeen (n ^b =96)	1 kuukausi tehosteannoksen jälkeen/ 1 kuukausi 2. annoksen jälkeen
Määrittäminen	GMT ^c (95 %:n CI ^e)	GMT ^c (95 %:n CI ^e)	GMR ^d (95 %:n CI ^d)
SARS-CoV-2-neutralointimääritys - NT50 (titteri)	2 720,9 (2 280,1; 3 247,0)	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 = Niiden osallistujien lukumäärä, joilla todettiin kyseisessä määrittäyksessä serovaste tietyn annoksen / näytteenottoajankohdan kohdalla.
- c. GMT-arvot ja kaksisuuntaiset 95 %:n luottamusvälit laskettiin korottamalla potenssiin titterien logaritmikeskiarvot ja vastaavat luottamusvälit (perustuu Studentin t-jakaumaan). LLOQ:n alapuolelle jäävien määrittäytulosten arvoksi määritettiin 0,5 × LLOQ.
- d. GMT-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).

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Comirnaty-valmisteen käytöstä COVID-19:n estämisessä kaikissa pediatrisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen 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, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kesto aika

Avaamattomat injektio pullot

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

2 vuotta säilytettyinä lämpötilassa $-90...-60$ °C.

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

Sulattaminen

Kun 10 rokotteen pakkausta säilytetään pakastettuna lämpötilassa $-90...-60\text{ °C}$, se voidaan sulattaa joko lämpötilassa $2-8\text{ °C}$ neljässä tunnissa tai yksittäiset injektiopullot voidaan sulattaa huoneenlämmössä (enintään 30 °C) 30 minuutissa.

Sulatetut (aiemmin pakastettuna olleet) injektiopullot

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

- Kun valmiste 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 $2-8\text{ °C}$. Tarkista, että ulkopakkaukseen on päivitetty viimeinen käyttöpäivä, jonka tulee olla jääkaapissa säilyttämisen viimeinen käyttöpäivä, ja että alkuperäinen viimeinen käyttöpäivä on yliviivattu.

Ennen käyttöä avaamatonta injektiopulloa 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.

Laimennettu lääkevalmiste

Kemiallisen ja fysikaalisen käytönaikaisen säilyvyyden on osoitettu olevan 12 tuntia lämpötilassa $2-30\text{ °C}$ sen jälkeen, kun valmiste on laimennettu 9 mg/ml ($0,9\%$) natriumkloridi-injektionesteellä, mukaan lukien enintään 6 tunnin pituinen kuljetusaika. Mikrobiologiselta kannalta valmiste on käytettävä välittömästi, ellei laimennusmenetelmä 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 ultraviolettivalolle.

Sulatetun ja laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

1,3 ml konsentraattia, dispersiota varten, 2 ml:n läpinäkyvä moniannosinjektiopullo (tyypin I lasia), jossa on tulppa (synteettistä bromobutyylikumia) ja muovinen oranssi napsautuskorkki sekä alumiinitiviste. Yksi injektiopullo sisältää 10 annosta, ks. kohta 6.6.

Pakkauskoot: 10 injektiopulloa tai 195 injektiopulloa

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käsittelyohjeet ennen käyttöä

Terveydenhuollon ammattilaisen on valmistettava Comirnaty aseptisellä tekniikalla, jotta valmistetun dispersion steriiliys voidaan varmistaa.

- Tarkista, että injektiopullossa on **muovinen oranssi korkki** ja valmisteen nimi on **Comirnaty 10 mikrogrammaa/annos injektiokonsentraatti, dispersiota varten** (5–11-vuotiaat lapset).
- Jos injektiopullossa on toisen valmisteen nimi etiketissä, katso kyseisen lääkemuodon valmisteyhteenvetoa.
- Jos injektiopullo säilytetään pakastettuna, se on sulatettava ennen käyttöä. Pakastetut injektiopullot on siirrettävä sulamaan tilaan, jonka lämpötila on 2–8 °C; 10 injektiopullon pakkauksen sulamiseen voi kulua 4 tuntia. Varmista ennen käyttöä, että injektiopullot ovat täysin sulaneita.
- Kun siirrät injektiopullot säilytykseen lämpötilaan 2-8 °C, päivitä kotelossa oleva viimeinen käyttöpäivämäärä.
- Avaamattomia injektiopulloja voi **säilyttää 10 viikkoa 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.

Laimennus

- Anna sulatetun injektiopullon lämmetä huoneenlämpöiseksi, ja kääntele sitä varovasti 10 kertaa ennen laimentamista. Ei saa ravistaa.
- Ennen laimennusta sulatettu dispersio voi sisältää valkoisia tai vaaleita läpinäkymättömiä hajanaisia hiukkasia.
- Sulatettu rokote on laimennettava alkuperäisessä injektiopullossa **1,3 ml:lla natriumkloridia 9 mg/ml (0,9 %) -injektionesteellä, liuosta varten**, käyttämällä 21 gaugen tai ohuempaa neulaa ja aseptisiä tekniikoita.
- Injektiopullon paine on tasattava, ennen kuin neula poistetaan injektiopullosta, vetämällä 1,3 ml ilmaa tyhjiin laimennusruiskuun.
- Laimennettua dispersiota on käännettävä varovasti ylösalaisin 10 kertaa. Ei saa ravistaa.
- Laimennetun rokotteen pitäisi olla valkoista tai vaaleaa dispersiota, jossa ei näy hiukkasia. Älä käytä laimennettua rokotetta, jos siinä näkyy hiukkasia tai värimuutoksia.
- Laimennettua rokotetta sisältäviin injektiopulloihin on merkittävä asianmukainen **hävityspäivämäärä ja -kellonaika**.
- **Laimennuksen jälkeen** säilytä lämpötilassa 2-30 °C ja käytä **12 tunnin** kuluessa.
- Laimennettua dispersiota ei saa pakastaa eikä ravistaa. Jos laimennettua dispersiota säilytetään jääkaapissa, sen on annettava lämmetä huoneenlämpöiseksi ennen käyttöä.

0,2 ml:n annosten valmisteleminen

- Laimennuksen jälkeen injektiopullo sisältää 2,6 ml rokotetta, josta voidaan vetää kymmenen 0,2 ml:n annosta.
- Puhdista injektiopullon tulppa kertakäyttöisellä antiseptisellä vanulapulla noudattaen aseptistä tekniikkaa.
- Vedä ruiskuun 0,2 ml 5–11-vuotiaille lapsille tarkoitettua Comirnaty-valmistetta. Jotta yhdestä injektiopullosta saataisiin vedettyä kymmenen 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 injektiopullosta voitaisiin vetää kymmenes annos.
- Jokaisessa annoksessa on oltava 0,2 ml rokotetta.
- Jos injektiopullossa jäljellä olevasta määrästä ei voida saada täyttä 0,2 ml:n annosta, hävitä injektiopullo ja mahdollinen yli jäänyt määrä.
- Hävitä käyttämätön rokote 12 tunnin sisällä laimennuksesta.

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)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

14.10.2024

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