

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

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Pakkaus	Pakkauksen sisältämät annokset (ks. kohdat 4.2 ja 6.6.)	Sisältö annosta kohden
Moniannosinjektiopullo (0,4 ml) (punaruskea korkki)	Kymmenen 0,2 ml:n annosta laimennuksen jälkeen	Yksi annos (0,2 ml) sisältää 3 mikrogrammaa rakstotsinameraania, COVID-19-mRNA-rokotetta (nukleosidimuokattu, pakattuna lipidinanopartikkeleihin).
Moniannosinjektiopullo (0,48 ml) (keltainen korkki)	Kolme 0,3 ml:n annosta laimennuksen jälkeen	Yksi annos (0,3 ml) sisältää 3 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

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

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 mikrogrammaa/annos injektiokonsentraatti, dispersiota varten, on tarkoitettu 6 kuukauden – 4 vuoden ikäisten lasten ja imeväisten aktiiviseen immunisaatioon SARS-CoV-2-viruksen aiheuttamaa COVID-19:ää vastaan.

Tätä rokotetta on käytettävä viranomaisten suositusten mukaisesti.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

6 kuukauden – 4 vuoden ikäiset lapset ja imeväiset, jotka eivät aikaisemmin ole saaneet COVID-19-perussarjaa tai aikaisempaa SARS-COV-2-infektiota

Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 mikrogrammaa/annos injektoidaan laimentamisen jälkeen lihakseen 3 annoksen perussarjana. Toinen annos on suositeltavaa antaa 3 viikkoa ensimmäisen annoksen jälkeen ja kolmas annos aikaisintaan 8 viikkoa toisen annoksen jälkeen (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Jos lapsi täyttää 5 vuotta perussarjan annosten välillä, perussarja annetaan loppuun samalla 3 mikrogramman annoksella.

6 kuukauden – 4 vuoden ikäiset lapset ja imeväiset, jotka ovat aikaisemmin saaneet COVID-19-perussarjan tai aikaisemman SARS-COV-2-infektion

Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 mikrogrammaa/annos injektoidaan laimentamisen jälkeen lihakseen yksittäisenä annoksena (kukin 0,2 ml) perussarjana 6 kuukauden – 4 vuoden ikäisille lapsille ja imeväisille.

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

Vaikeasti immuunipuutteiset, 6 kuukauden – 4 vuoden ikäiset

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

Vaihtokelpoisuus

Perussarja voi koostua mistä tahansa aiemmasta tai nykyisestä Comirnaty-rokotteesta, mutta sen ei pidä ylittää perussarjaan tarvittavien annosten kokonaismäärää. Perussarja pitää antaa vain kerran.

Comirnaty-valmisteen vaihtokelpoisuutta muiden valmistajien COVID-19-rokotteiden kanssa ei ole varmistettu.

Pediatriiset potilaat

Valmisteesta on olemassa pediatria annosmuotoja, jotka on tarkoitettu 5–11-vuotiaille lapsille. Katso lisätietoja muiden valmisteiden valmisteyhteenvedosta.

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

Antotapa

Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 mikrogrammaa/annos injektiokonsentraatti, dispersiota varten, annetaan lihakseen laimennuksen jälkeen (ks. kohta 6.6).

Punaruskea korkki (kymmenen annoksen injektiopullo)

Comirnaty Omicron XBB.1.5 -injektiopullot, **joissa on punaruskea korkki**, sisältävät laimennuksen jälkeen **kymmenen 0,2 ml:n annosta** rokotetta. Jotta yhdestä injektiopullostsa saataisiin vedettyä 10 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 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.

Keltainen korkki (kolmen annoksen injektiopullo)

Comirnaty Omicron XBB.1.5 -injektiopullot, **joissa on keltainen korkki**, sisältävät laimennuksen jälkeen **kolme 0,3 ml:n annosta** rokotetta. Kolmen annoksen vetämiseen yhdestä injektiopullosta voidaan käyttää vakioruiskuja ja -neuloja. Ruiskun ja neulan tyypistä 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.

Suositteltu pistoskohta 6 kuukauden – alle 12 kuukauden ikäisillä imeväisillä on reiden anterolateraalinen puoli. Yhden vuoden ikäisillä ja sitä vanhemmilla suositeltu pistoskohta on joko reiden anterolateraalinen puoli tai hartialihäs.

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

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

Ks. kohdasta 4.4 tehtävät varotoimet ennen rokotteen antamista.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet rokotteen 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 jäljitettävyuden 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.

Terveysthuollon 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.

Terveysthuollon 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

Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 mikrogrammaa/annos injektiokonsentraattia, dispersiota varten, ei ole tarkoitettu yli 5 vuoden ikäisille henkilöille.

Katso tiedot käytöstä yli 5 vuoden ikäisillä henkilöillä muiden annosmuotojen valmisteyhteenvedoista.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

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

Comirnaty

6–23 kuukauden ikäiset imeväiset – 3 annoksen jälkeen

Tutkimuksen 3 (faasi 2/3) analyysissä oli mukana 2 176 iältään 6–23 kuukautta vanhaa imeväistä (1 458 sai ensimmäistä käyttöön hyväksytyä Comirnaty 3 mikrogrammaa -valmistetta ja 718 sai lumelääkettä). Sokkoutetun, lumekontrolloidun seurantajakson tiedonkeruun päättymispäivään 28. helmikuuta 2023 mennessä kerätyn datan mukaan 3 annoksen perusrokotesarjan saaneiden 720:n iältään 6–23 kuukautta vanhan imeväisen (483 sai Comirnaty 3 mikrogrammaa -valmistetta ja 237 sai lumelääkettä) kolmannen annoksen jälkeisen seurannan mediaanikesto oli 1,7 kuukautta.

Yleisimmät haittavaikutukset niillä 6–23 kuukauden ikäisillä imeväisillä, jotka saivat yhdenkin perusrokotesarjaan kuuluvan annoksen, olivat ärtyisyys (> 60 %), uneliaisuus (> 40 %), ruokahalun heikentyminen (> 30 %), aristus injektiokohdassa (> 20 %), injektiokohdan punoitus ja kuume (> 10 %).

2–4-vuotiaat lapset – 3 annoksen jälkeen

Tutkimuksen 3 (faasi 2/3) analyysissä oli mukana 3 541 iältään 2–4-vuotiasta lasta (2 368 sai Comirnaty 3 mikrogrammaa -valmistetta ja 1 173 sai lumelääkettä) Sokkoutetun, lumekontrolloidun seurantajakson tiedonkeruun päättymispäivään 28. helmikuuta 2023 mennessä kerätyn datan mukaan 3 annoksen perusrokotesarjan saaneiden 1 268:n iältään 2–4 vuotta vanhan lapsen (863 sai Comirnaty 3 mikrogrammaa -valmistetta ja 405 sai lumelääkettä) kolmannen annoksen jälkeisen seurannan mediaanikesto oli 2,2 kuukautta.

Yleisimmät haittavaikutukset niillä 2–4-vuotiailla lapsilla, jotka saivat yhdenkin perusrokotesarjaan kuuluvan annoksen, olivat kipu injektiokohdassa ja väsymys (> 40 %), injektiokohdan punoitus ja kuume (> 10 %).

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 (\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 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-vuotiaista). 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 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-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-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 (ks. kohta 5.1).

Omikronia vastaan mukautettu Comirnaty

6–23 kuukauden ikäiset imeväiset – tehosteannoksen jälkeen (neljäs annos)

Tutkimuksen 6 (faasi 3, ryhmät 2 ja 3) kahdessa ryhmässä 160 6–23 kuukauden ikäistä osallistujaa (ryhmä 2: 92, ryhmä 3: 68), jotka olivat saaneet 3 Comirnaty-annosta, saivat Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mikrogrammaa) -tehosteen (neljännen annoksen) 2,1–8,6 kuukautta kolmannen annoksen jälkeen ryhmässä 2 ja 3,8–12,5 kuukautta kolmannen annoksen jälkeen ryhmässä 3. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -tehosteannoksen (neljännen annoksen) saaneiden osallistujien mediaaniseuranta-aika oli 4,4 kuukautta ryhmässä 2 ja 6,4 kuukautta ryhmässä 3.

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5-tehosteen (neljäs annos) yleinen turvallisuusprofiili vastasi kolmen annoksen jälkeen havaittua turvallisuusprofiilia. Yleisimmät haittavaikutukset 6–23 kuukauden ikäisillä osallistujilla olivat ärtyisyys (> 30 %), alentunut ruokahalu (> 20 %), uneliaisuus, pistoskohdan arkuus ja kuume (> 10 %).

2–4-vuotiaat lapset – tehosteannoksen jälkeen (neljäs annos)

Tutkimuksen 6 (faasi 3, ryhmät 2 ja 3) kahdessa ryhmässä 1 207 2–4-vuotiaasta osallistujaa (ryhmä 2: 218, ryhmä 3: 989), jotka olivat saaneet 3 Comirnaty-annosta, saivat Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mikrogrammaa) -tehosteen 2,1–8,6 kuukautta kolmannen annoksen jälkeen ryhmässä 2 ja 2,8–17,5 kuukautta kolmannen annoksen jälkeen ryhmässä 3. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -tehosteannoksen (neljännen annoksen) saaneiden osallistujien mediaaniseuranta-aika oli 4,6 kuukautta ryhmässä 2 ja 6,3 kuukautta ryhmässä 3.

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5-tehosteen (neljäs annos) yleinen turvallisuusprofiili vastasi kolmen annoksen jälkeen havaittua turvallisuusprofiilia. Yleisimmät haittavaikutukset 2–4-vuotiailla osallistujilla olivat pistoskohdan kipu (> 30 %) ja väsymys (> 20 %).

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 6,3 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 6 kuukauden ikäisillä esiintyneistä haittavaikutuksista Comirnaty-valmisteen 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 6 kuukauden ikäisillä esiintyneet haittavaikutukset Comirnaty-valmisteen 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 ^a
Immuuni-järjestelmä	Melko harvinainen	Yliherkkyysoireet (esim. ihottuma ⁱ , kutina, nokkosihottuma, angioödeema ^b)
	Tuntematon	Anafylaksia
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Melko harvinainen	Ruokahalun heikentyminen ^j
Psyykkiset häiriöt	Hyvin yleinen	Ärtisyys ^k
	Melko harvinainen	Unettomuus
Hermosto	Hyvin yleinen	Päänsärky, uneliaisuus ^k
	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 kudos	Melko harvinainen	Liikahikoilu, yöhikoilu
	Tuntematon	Erythema multiforme ^d
Luusto, lihakset ja sidekudos	Hyvin yleinen	Nivelsärky, lihaskipu
	Melko harvinainen	Raajakipu ^e
Sukupuolielimet ja rinnat	Tuntematon	Runsas kuukautisvuoto ^l
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Kipu injektio kohdassa, aristus injektio kohdassa ^k väsymys, vilunväristykset, kuume ^f , injektio kohdan turvotus

	Yleinen	Injektiokohdan punoitus ^h
	Melko harvinainen	Voimattomuus, huonovointisuus, injektiokohdan 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 ($\leq 0,9\%$).
- 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.
- 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.
- Injektiokohdan punoituksen esiintymistiheys oli suurempi (hyvin yleinen) 6 kuukauden – 11 vuoden ikäisillä tutkittavilla.
- Ihottuman esiintymistiheysluokka oli 6–23 kuukauden ikäisillä tutkittavilla yleinen.
- Ruokahalun heikentymisen esiintymistiheysluokka oli 6–23 kuukauden ikäisillä tutkittavilla hyvin yleinen.
- Ärtyisyys, aristus injektiokohdassa ja uneliaisuus koskevat 6–23 kuukauden ikäisiä tutkittavia.
- 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 ilmoittavan 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 pediatriisessa 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 keskihelikissä. 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 6 kuukauden – 4 vuoden ikäisillä lapsilla ja imeväisillä – tehosteannoksen (neljäs annos) jälkeen

Tutkimuksen 6 alaryhmän analyysissä 310 6 kuukauden – 4 vuoden ikäistä osallistujaa, jotka olivat aiemmin saaneet kolme Comirnaty-annosta, 3 mikrogrammaa/annos injektiokonsentraatti, dispersiota varten, saivat Comirnaty Original/Omicron BA.4-5) (1,5/1,5 mikrogrammaa) -tehosteen (neljännen annoksen). Tulokset sisältävät immunogeenisuustiedot 6 kuukauden – 4 vuoden ikäisten osallistujien vertailualaryhmästä tutkimuksessa 3, jotka saivat kolme Comirnaty-annosta, 3 mikrogrammaa/annos injektiokonsentraatti, dispersiota varten.

Analyysit, jotka perustuivat Omicron BA.4-5:n ja referenssikannan NT50-arviointiin 6 kuukauden – 5 vuoden ikäisillä osallistujilla, jotka saivat Comirnaty (bivalentti BA.4-5) -tehosteen tutkimuksessa 6, verrattuna osallistujien alaryhmään tutkimuksesta 3, jotka saivat kolme Comirnaty-annosta, osoittivat Omicron BA.4-5-vasteen paremmuuden (superiority) geometrinen keskiarvojen suhteen (GMR), samanveroisuuden perustuen eroihin serovasteprosenteissa, ja samanveroisuuden referenssikantaa vastaan muodostuneen immuunivasteen osalta, GMR:n ja serovasteprosenttien erojen perusteella (taulukko 2).

Taulukko 2. Alatutkimuksen B ryhmä 2 – Geometrinen keskiarvojen suhteet ja serovasteen saaneiden osallistujien prosenttiosuuksien erot (1 kuukausi neljännen annoksen jälkeen tutkimuksessa 6 / 1 kuukausi kolmannen annoksen jälkeen tutkimuksessa 3) – osallistujat, joilla oli tai ei ollut todisteita infektiosta – 6 kuukauden – 4-vuoden ikäiset – arviointikelpoinen immunogeenisuuspopulaatio

Geometrinen keskiarvojen suhteet (1 kuukausi neljännen annoksen jälkeen tutkimuksessa 6 / 1 kuukausi kolmannen annoksen jälkeen tutkimuksessa 3)					
Määrittely^f	Comirnaty (bivalentti BA.4-5) (3 mikrog) Tutkimus 6		Comirnaty (3 mikrog) Tutkimuksen 3 alaryhmä		Comirnaty (bivalentti BA.4-5) (3 mikrog) / Comirnaty (3 mikrog)
	n^a	GMT^b (95 % CI^b)	n^a	GMT^b (95 % CI^b)	GMR^c (95 % CI^c)
SARS-CoV-2-neutralointimääritys – Omicron BA.4-5 – NT50 (titteri)	223	1 839,3 (1 630,5; 2 074,9)	238	941,0 (838,1; 1 058,2)	1,95 (1,65; 2,31) ^d
SARS-CoV-2-neutralointimääritys – referenssikanta – NT50 (titteri)	223	6 636,3 (6 017,5; 7 318,8)	238	7 305,4 (6 645,5; 8 030,7)	0,91 (0,79; 1,04) ^e
Serovasteen saaneiden osallistujien prosenttiosuuksien erot (1 kuukausi neljännen annoksen jälkeen tutkimuksessa 6 / 1 kuukausi kolmannen annoksen jälkeen tutkimuksessa 3)					
Määrittely^f	Comirnaty (bivalentti BA.4-5) (3 mikrog) Tutkimus 6		Comirnaty (3 mikrog) Tutkimuksen 3 alaryhmä		Ero
	N^g	n^h (%) (95 % CIⁱ)	N^g	n^h (%) (95 % CIⁱ)	%^j (95 % CI^k)
SARS-CoV-2-neutralointimääritys – Omicron BA.4-5 – NT50 (titteri)	223	149 (66,8) (60,2; 73,0)	238	120 (50,4) (43,9; 56,9)	19,99 (11,61; 28,36) ^l
SARS-CoV-2-neutralointimääritys – referenssikanta – NT50 (titteri)	223	110 (49,3) (42,6; 56,1)	238	141 (59,2) (52,7; 65,5)	-0,15 (-7,79; 7,48) ^m

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

Huomautus: Serovaste määriteltiin ≥ 4 -kertaistumiseksi lähtötilanteesta (ennen ensimmäistä tutkimusrokoteannosta). Jos lähtötilanteen arvo jäi LLOQ:n alapuolelle, rokotteen jälkeen tehty mittaus $\geq 4 \times$ LLOQ määriteltiin serovasteeksi.

- n = Osallistujien lukumäärä, joilta oli saatavilla päteviä ja varmoja määrittelytuloksia tietyssä määrityksessä annettuna näytteenoton ajankohtana.
- GMT-arvot ja kaksisuuntaiset luottamusvälit laskettiin korottamalla potenssiin LS-keskiarvot ja vastaavat luottamusvälit, perustuen logaritmisesti muunnettujen määrittelytulosten analyysiin, jossa käytettiin lineaarista regressiomallia, kovariaatteina lähtötilanteen logaritmisesti muunnetut neutraloivat titterit, lähtötilanteen jälkeinen infektiostatus, ikäryhmä (vain ≥ 6 kuukauden ja < 5 vuoden ikäiset) sekä rokoteryhmä. LLOQ:n alapuolelle jäävien määrittelytulosten arvoksi määriteltiin $0,5 \times$ LLOQ.
- GMR-arvot ja kaksisuuntaiset luottamusvälit laskettiin korottamalla potenssiin määrityksen LS-keskiarvojen ja vastaavien luottamusvälien ero, perustuen edellä mainittuun regressiomalliin.
- 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 $\geq 0,8$.
- SARS-CoV-2 NT50 määriteltiin käyttämällä validoitua 384-kuoppaista määritysalustaa (alkuperäinen kanta [USA-WA1/2020, eristetty tammikuussa 2020] ja Omicron B.1.1.529 -alavariantti BA.4/BA.5).
- N = Niiden osallistujien lukumäärä, joilla on päteviä ja varmoja määrittelytuloksia tietyssä määrityksessä sekä ajankohtana ennen rokotusta ja annettuna näytteenoton ajankohtana. Nämä arvot ovat nimittäjiä prosenttiosuuden laskemisessa.
- n = Niiden osallistujien lukumäärä, joilla on serovaste tietyssä määrityksessä annettuna näytteenoton ajankohtana.

- i. Eksakti kaksisuuntainen luottamusväli, joka perustuu Clopper-Pearsonin menetelmään.
- j. Osuuksien mukautettu ero, joka perustuu Miettisen ja Nurmisen menetelmään, ositettu lähtötilanteen neutraloivan titterin kategorian mukaan (< mediaani, ≥ mediaani), ilmaistaan prosenttilukuna Comirnaty (bivalentti BA.4-5) [3 mikrog] – Comirnaty [3 mikrog]. Lähtötilanteen neutraloivien tittereiden mediaani laskettiin perustuen yhdistettyihin tietoihin kahdessa vertailuryhmässä.
- k. Kaksisuuntainen luottamusväli, joka perustuu Miettisen ja Nurmisen menetelmällä lasketulle osuuksien erolle, ositettu lähtötilanteen neutraloivan titterin kategorian mukaan (< mediaani, ≥ mediaani), ilmaistaan prosenttilukuna.
- l. Samanveroisuus todetaan, jos serovasteen saaneiden osallistujien prosentiosuuksien eron kaksisuuntaisen 95 % luottamusvälin alaraja on > -5 %.
- m. Samanveroisuus todetaan, jos serovasteen saaneiden osallistujien prosentiosuuksien eron kaksisuuntaisen 95 % luottamusvälin alaraja on > -10 %.

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

Tutkimuksen 6 alaryhmän analyysissä 103 5–11-vuotiasta 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 tehosteannoksen (neljännen annoksen) saamisesta, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 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 3.

Taulukko 3. Tutkimus 6 – Geometrinen keskiarvojen suhde ja geometrinen keskititterit – osallistujat, joilla oli tai ei ollut todisteita infektiosta – 5–11-vuotiaat – arviointikelpoinen immunogeenisuuspopulaatio

SARS-CoV-2-neutralointimääritys	Näytteenot on ajankohta ^a	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 ^b	GMT ^c (95 % CI ^c)	n ^b	GMT ^c (95 % CI ^c)	GMR ^d (95 % CI ^d)
Omicron BA.4-5 - NT50 (titteri) ^e	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)
Referenssikant a - NT50 (titteri) ^e	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 määritysraja; LS = pienin neliösumma; N-sitoutuminen = SARS-CoV-2-nukleoproteiinin sitoutuminen; 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 määrittelytuloksia valituille määrityksille annettuna ajankohtana.

- c. GMT-arvot ja kaksisuuntaiset 95 %:n luottamusvälit laskettiin korottamalla potenssiin titterien logaritrikeskiarvot ja vastaavat luottamusvälit (perustuu Studentin t-jakaumaan). LLOQ:n alapuolelle jäävien määrittystulosten arvoksi määritettiin $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- d. GMT-arvot ja kaksisuuntaiset luottamusvälit laskettiin korottamalla potenssiin määrittelyksen 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.
- e. SARS-CoV-2 NT50 määritettiin käyttämällä validoitua 384-kuoppaista määrittelysalustaa (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-vuotiaista osallistujaa, 297 18–55 vuotiaista osallistujaa, ja 286 vähintään 56-vuotiaista 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-vuotiaista 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-valmisteseen, ja samanveroisuuden perustuen eroihin serovasteprosenteissa anti-Omicron BA.4-5 -vasteen osalta, ja samanveroisuuden referenssikantaa vastaan muodostuneen immuunivasteen osalta, GMR:n perusteella (taulukko 4).

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 4).

Tutkimuksessa arvioitiin myös anti-Omicron BA.4-5 SARS-CoV-2-vasteen ja referenssikantaa vastaan muodostuneen vasteen NT50-taso ennen rokotusta ja 1 kuukausi rokotuksen jälkeen osallistujilla, jotka saivat tehosteen (neljäs annos) (taulukko 5).

Taulukko 4. 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 ^a	GMT ^c (95 % CI ^e)	n ^a	GMT ^b (95 % CI ^b)	n ^a	GMT ^b (95 % CI ^b)	GMR ^c (95 % CI ^e)	GMR ^c (95 % CI ^e)
Omicron BA.4-5 - NT50 (titteri) ^d	297	4 455,9 (3 851,7, 5 154,8)	284	4 158,1 (3 554,8, 4 863,8)	282	938,9 (802,3, 1 098,8)	0,98 (0,83, 1,16) ^e	2,91 (2,45, 3,44) ^f
Referenssikanta – NT50 (titteri) ^d	-	-	286	16 250,1 (14 499,2, 18 212,4)	289	10 415,5 (9 366,7, 11 581,8)	-	1,38 (1,22, 1,56) ^g
Serovasteen saaneiden osallistujien prosenttiosuuksien erot 1 kuukausi rokotussarjan jälkeen								
SARS-CoV-2-neutralointimääritys	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/Omicro n BA.4-5 18–55- vuotiaat ≥ 56	Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 /Comirnaty
	N ^h	n ⁱ (%) (95 % CI ^k)	N ^h	n ⁱ (%) (95 % CI ^k)	N ^h	n ⁱ (%) (95 % CI ^j)	Ero ^k (95 % CI ^l)	Ero ^k (95 % CI ^l)
Omicron BA.4-5 - NT50 (titteri) ^d	294	180 (61,2) (55,4, 66,8)	282	188 (66,7) (60,8, 72,1)	273	127 (46,5) (40,5, 52,6)	-3,03 (-9,68, 3,63) ^m	26,77 (19,59, 33,95) ⁿ

Lyhenteet: CI = luottamusväli; GMR = geometrinen keskiarvojen suhde; GMT = geometrinen keskititteri; LLOQ = alempi määrittämissä raja; 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 määrittämistuloksia tietyssä määrittämissä annettuna näytteenoton ajankohtana.
- GMT-arvot ja kaksisuuntaiset 95 %:n luottamusvälit laskettiin korottamalla potenssiin titterien logaritmikeskisarvot ja vastaavat luottamusvälit (perustuu Studentin t-jakaumaan). LLOQ:n alapuolelle jäävien määrittämistulosten 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 määritettiin käyttämällä validoitua 384-kuoppaista määrittämissä alustaa (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.

- g. Samanveroisuus todetaan, jos GMR:n kaksisuuntaisen 95 %:n luottamusvälin alaraja on yli 0,67 ja GMR:n piste-estimaatti on $\geq 0,8$.
- h. N = Niiden osallistujien lukumäärä, joilla on päteviä ja varmoja määrittystuloksia tietyssä määrittämissä sekä ajankohtana ennen rokotusta ja annettuna näytteenoton ajankohtana. Tämä arvo on nimittäjä prosenttiosuuden laskemisessa.
- i. n = Niiden osallistujien lukumäärä, joilla on serovaste tietyssä määrittämissä annettuna näytteenoton ajankohtana.
- j. Eksakti kaksisuuntainen luottamusväli, joka perustuu Clopper-Pearsonin menetelmään.
- k. Suhteellisten osuuksien ero, joka ilmaistaan prosenttilukuna.
- l. Kaksisuuntainen luottamusväli, joka perustuu Miettisen ja Nurmisen menetelmällä lasketulle suhteellisten osuuksien erolle, ositettu lähtötilanteen neutraloivan titterin kategorian mukaan ($<$ mediaani, \geq mediaani) Lähtötilanteen neutraloivien tittereiden mediaani laskettiin perustuen yhdistettyihin tietoihin kahdessa vertailuryhmässä.
- m. Samanveroisuus todetaan, jos serovasteen saaneiden osallistujien prosenttiosuuksien eron kaksisuuntaisen 95 % luottamusvälin alaraja on > -10 %.
- n. Samanveroisuus todetaan, jos serovasteen saaneiden osallistujien prosenttiosuuksien eron kaksisuuntaisen 95 % luottamusvälin alaraja on > -5 %.

Taulukko 5. 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 infektiosta - arviointikelpoinen immunogeenisuus -populaatio

SARS-CoV-2-neutralointimääritys	Näytteenoton ajankohta ^a	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5					
		12–17-vuotiaat		18–55-vuotiaat		Vähintään 56-vuotiaat	
		n ^b	GMT ^c (95 % CI ^c)	n ^b	GMT ^c (95 % CI ^c)	n ^b	GMT ^c (95 % CI ^c)
Omicron BA.4-5 - NT50 (titteri) ^d	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) ^d	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 määrittämissä 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 määrittämissä tuloksia valituille määrittämissä annettuna ajankohtana.
- c. GMT-arvot ja kaksisuuntaiset 95 %:n luottamusvälit laskettiin korottamalla potenssiin titterien logaritmikakeskiarvot ja vastaavat luottamusvälit (perustuu Studentin t-jakaumaan). LLOQ:n alapuolelle jäävien määrittämissä tulosten arvoksi määritettiin $0,5 \times$ LLOQ.
- d. SARS-CoV-2 NT50 määritettiin käyttämällä validoitua 384-kuoppaista määrittämissä alustaa (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 ≥ 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. 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) ≥ 30 kg/m², krooninen keuhkosairaus, diabetes mellitus, korkea verenpaine).

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 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^{1b} Seuranta-aika^c (n^{2d})	Lumerokote N^a = 18 325 tapausta n^{1b} Seuranta-aika^c (n^{2d})	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)

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 nukleinihappojen 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.
- 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 7.

Taulukko 7. 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)

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, 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)

totettua 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 päivitettyjen 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 8), 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 8. 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 ^c (22 505)	30 8,288 ^c (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).

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 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 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 (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 9. Osallistujilla, joilla oli todisteita aikaisemmasta SARS-CoV-2-infektiosta, ei havaittu COVID-19-tapauksia rokoterhymässä eikä lumeryhymässä.

Taulukko 9. 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 tapausta n1^b Seuranta-aika^c (n2^d)	Lumerokote N^a=663 tapausta n1^b Seuranta-aika^c (n2^d)	Rokotteen teho % (95 %-n CI)
5–11-vuotiaat lapset	3 0,322 (1 273)	16 0,159 (637)	90,7 (67,7; 98,3)

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).

* Analyysiin sisällytettiin osallistujia, joilla ei ollut todisteita aiemmasta SARS-CoV-2-infektiosta (eli negatiivinen N-proteiiniin sitoutuva vasta-aine [serumi] 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 geometrinen 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 10.

Taulukko 10. 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 CI ^j)	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 määrittelyraja; 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 ≥ 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.

a. N = Osallistujien lukumäärä, joilta oli saatavilla päteviä ja varmoja määrittelytuloksia ennen rokotetta ja 1 kuukauden kohdalla toisen annoksen jälkeen. Näitä arvoja käytettiin nimittäjinä serovasteita koskevissa prosenttiosuuslaskuissa.

- b. Tutkimussuunnitelmassa määritelty ajankohta verinäytteen ottamiselle.
- c. GMT-arvot ja kaksisuuntaiset 95 %:n luottamusvälit laskettiin korottamalla potenssiin titterien logaritmikeskiarvot ja vastaavat luottamusvälit (perustuu Studentin t-jakaumaan). LLOQ:n alapuolelle jäävien määrittystulosten arvoksi määritettiin $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- d. GMR-arvot ja kaksisuuntaiset 95 %:n luottamusvälit laskettiin korottamalla potenssiin määrittelyn logaritmien titterit (5–11-vuotiaat – 16–25-vuotiaat) ja vastaavat luottamusvälit (perustuu Studentin t-jakaumaan).
- e. GMT:in perustuva vertailukelpoisuus (immunobridging) todettiin, jos GMR:n kaksisuuntaisen 97,5 %:n luottamusvälin alaraja oli $> 0,67$ ja GMR:n piste-estimaatti oli $\geq 0,80$.
- f. SARS-CoV-2:n NT50 määritettiin SARS-CoV-2-viruksen mNeonGreen-mikroneutralisaatiomäärityksellä. Määrityksessä käytetään USA_WA1/2020-kannasta johdettua fluoresoivaa raportoijavirusta, 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 Miettisen 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 päätettiin immunogeenisuuden perusteella. Immunogeenisuutta arvioitiin NT50-arvolla suhteessa SARS-CoV-2-vertailukantaan (USA_WA1/2020). Analyysissä, 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 yhteenvedo esitetään taulukossa 11.

Taulukko 11. Geometrinen keskititterien yhteenvedo – 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
Määrittely	GMT ^c (95 %:n CI ^c)	GMT ^c (95 %:n CI ^c)	GMR ^d (95 %:n CI ^d)
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 määrittelyraja; 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 määrittelyssä serovaste tietyssä 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 määrittystulosten arvoksi määritettiin $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- d. GMT-arvot ja kaksisuuntaiset 95 %:n luottamusvälit laskettiin korottamalla potenssiin titterien logaritmien keskiarvot (1 kuukausi tehosteannoksen jälkeen miinus 1 kuukausi 2. annoksen jälkeen) ja vastaavat luottamusvälit (perustuu Studentin t-jakaumaan).

Kolmen annoksen perusrokotesarjan teho ja immunogeenisuus 6 kuukauden – 4 vuoden ikäisillä lapsilla ja imeväisillä

Tutkimuksen 3 tehoanalyysi tehtiin vahvistettujen tapausten perusteella yhdistetystä populaatiosta, johon kuului 6 kuukauden – 4 vuoden ikäisiä osallistujia, COVID-19-mRNA-rokoteryhmästä 873 henkilöä ja lumelääkeryhmästä 381 henkilöä (satunnaistamissuhde 2:1), jotka olivat saaneet kaikki 3 tutkimusrokoteannosta sokkoutetun seurantajakson aikana, jolloin kiertävistä varianteista hallitsevana oli omikronvariantti SARS-CoV-2 (BA.2) (tiedonkeruun päättymispäivä 17. kesäkuuta 2022).

Taulukossa 12 esitetään tulokset rokotteen tehosta 3. annoksen jälkeen 6 kuukauden – 4 vuoden ikäisillä osallistujilla.

Taulukko 12. Rokotteen teho – COVID-19:n ilmeneminen vähintään 7 vuorokautta 3. annoksen jälkeen – sokkoutettu seurantajakso – osallistujat, joilla ei ollut todisteita infektiosta, ennen kuin 3. annoksesta oli kulunut 7 vuorokautta – faasi 2/3 – 6 kuukauden – 4 vuoden ikäiset – arvioitavissa oleva tehopopulaatio (3 annosta)

COVID-19:n ilmeneminen vähintään 7 vuorokautta 3. annoksen jälkeen osallistujilla, joilla ei ollut todisteita aiemmasta SARS-CoV-2-infektiosta*			
Alaryhmä	COVID-19-mRNA-rokote 3 mikrog/annos N^a=873 tapausta n1^b Seuranta-aika^c (n2^d)	Lumerokote N^a=381 tapausta n1^b Seuranta-aika^c (n2^d)	Rokotteen teho % (95 %-n CI^e)
6 kuukauden – 4 vuoden ikäiset ^e	13 0,124 (794)	21 0,054 (351)	73,2 (43,8; 87,6)
2–4-vuotiaat	9 0,081 (498)	13 0,033 (204)	71,8 (28,6; 89,4)
6–23 kuukauden ikäiset	4 0,042 (296)	8 0,020 (147)	75,8 (9,7; 94,7)

Lyhenteet: NAAT = nukleiinihappojen amplifikaatiotesti; N-proteiiniin sitoutuva = SARS-CoV-2-nukleoproteiiniin sitoutuva; SARS-CoV-2 = koronavirus 2:n aiheuttama vaikea akuutti hengitystieoireyhtymä.

* Analyysiin sisällytettiin osallistujat, joilla ei ollut serologisia tai virologisia todisteita (ennen kuin 3. annoksesta oli kulunut 7 vuorokautta) aiemmasta SARS-CoV-2-infektiosta (eli negatiivinen N-proteiiniin sitoutuva vasta-aine [serumi] annokseen 1 liittyvällä käynnillä, 1 kuukausi annoksen 2 jälkeen (jos saatavilla) ja annokseen 3 (jos saatavilla) liittyvällä käynnillä, ei nukleiinihappojen amplifikaatiotestillä (NAAT) (nenänielunäyte) todettua SARS-CoV-2-infektiota annokseen 1, 2 tai 3 liittyvillä tutkimuskäynneillä ja negatiivinen tulos NAAT-testistä (nenänielunäyte) kaikilla aikataulun ulkopuolisilla käynneillä, jotka järjestettiin ennen kuin 3. annoksesta oli kulunut 7 vuorokautta) ja jotka eivät olleet sairastaneet COVID-19:ää.

- 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 3 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.

Rokotteen teho osallistujilla, joilla oli tai ei ollut ollut aiempaa SARS-CoV-2-infektiota, oli samanlainen kuin osallistujilla, joilla ei ollut ollut SARS-CoV-2-infektiota.

Vaikean COVID-19:n kriteerit (kuvattu tutkimussuunnitelmassa, perustuvat Yhdysvaltain elintarvike ja lääkeviraston määritelmään, muokattu lapsille soveltuviksi) täyttyivät 6 kuukauden – 4 vuoden ikäisillä osallistujilla 12 tapauksessa (8 COVID-19-mRNA-rokoteryhmästä ja 4 lumelääkeryhmästä). 6–23 kuukauden ikäisillä osallistujilla vaikean COVID-19:n kriteerit täyttyivät 3 tapauksessa (2 COVID-19-mRNA-rokoteryhmästä ja 1 lumelääkeryhmästä).

Immunogeenisuusanalyysit tehtiin immunobridging-osajoukolle, johon kuului 6–23 kuukauden ikäisiä osallistujia (82 henkilöä tutkimuksesta 3) ja 2–4 vuoden ikäisiä osallistujia (143 henkilöä tutkimuksesta 3) ja johon kuuluvilla ei ollut tiedonkeruun päättymispäivään 29. huhtikuuta 2022 mennessä saadun datan perusteella todisteita infektiosta, kun 3. annoksen saamisesta oli kulunut 1 kuukausi.

SARS-CoV-2:n 50 % neutraloivia vasta-ainetittereitä (NT50) verrattiin immunogeenisuusosajoukkojen välillä, joista toinen sisälsi tutkimuksesta 3 faasin 2/3 osallistujia, iältään 6–23 kuukautta ja 2–4 vuotta, yksi kuukausi 3 annoksen perusrokotesarjan jälkeen, ja toinen oli satunnaisesti valittu osajoukko tutkimuksesta 2 faasin 2/3 osallistujia, iältään 16–25 vuotta, yksi kuukausi 2 annoksen perusrokotesarjan jälkeen. Vertailu tehtiin mikroneutralisaatiomäärityksellä käyttämällä viitekantaa (USA_WA1/2020).

Ensisijaisissa immunobridging-analyyseissä verrattiin geometrisiä keskitittereitä (käyttämällä geometristen keskiarvojen suhdetta [GMR]) ja serovasteen (määritelty SARS-CoV-2:n NT50:n suurenemisena vähintään nelinkertaisesti tilanteesta ennen annoksen 1 saamista) prosenttiosuuksia arvioitavissa olevassa immunogeenisuuspopulaatiossa, jonka 6–23 kuukauden ja 2–4 vuoden ikäisillä osallistujilla ei ollut todisteita aiemmasta SARS-CoV-2-infektiosta siihen mennessä, kun oli kulunut 1 kuukausi 3. annoksen saamisesta, ja 16–25 vuoden ikäisillä oli kulunut 1 kuukausi 2. annoksen saamisesta. Ennalta määritetyt immunobridging-kriteerit täytyivät sekä GMR:n että serovasteen eron osalta kummassakin ikäryhmässä (taulukko 13).

Taulukko 13. SARS-CoV-2:n GMT-arvot (NT50) ja serovasteen saaneiden osallistujien prosenttiosuuksien ero 1 kuukausi rokotesarjan jälkeen – immunobridging-osajoukko eli 6 kuukauden - 4 vuoden ikäiset osallistujat (tutkimus 3) 1 kuukausi annoksen 3 jälkeen ja 16–25-vuotiaat osallistujat (tutkimus 2) 1 kuukausi annoksen 2 jälkeen – ei todisteita SARS-CoV-2-infektiosta – arvioitavissa oleva immunogeenisuuspopulaatio

SARS-CoV-2:n GMT-arvot (NT50) 1 kuukausi rokotesarjan jälkeen							
SARS-CoV-2-neutralointimääritys – NT50 (titteri) ^e							
Ikä	N ^a	GMT ^b (95 %:n CI ^b) (1 kk annoksen 3 jälkeen)	Ikä	N ^a	GMT ^b (95 %:n CI ^b) (1 kk annoksen 2 jälkeen)	Ikä	GMR ^{c,d} (95 %:n CI)
2–4-vuotiaat	143	1 535,2 (1 388,2; 1 697,8)	16–25- vuotiaat	170	1 180,0 (1 066,6; 1 305,4)	2–4- vuotiaat/16– 25-vuotiaat	1,30 (1,13; 1,50)
6– 23 kuukauden ikäiset	82	1 406,5 (1 211,3; 1 633,1)	16–25- vuotiaat	170	1 180,0 (1 066,6; 1 305,4)	6– 23 kuukauden ikäiset / 16– 25-vuotiaat	1,19 (1,00; 1,42)
Serovasteen saaneiden osallistujien prosenttiosuuksien ero 1 kuukausi rokotesarjan jälkeen							
SARS-CoV-2-neutralointimääritys – NT50 (titteri) ^e							
Ikä	N ^a	n ^f (%) (95 %:n CI ^g) (1 kk annoksen 3 jälkeen)	Ikä	N ^a	n ^f (%) (95 %:n CI ^g) (1 kk annoksen 2 jälkeen)	Ikä	Serovasteiden prosenttiosuuksien ero, % ^h (95 %:n CI) ^j
2–4-vuotiaat	141	141 (100,0) (97,4; 100,0)	16–25- vuotiaat	170	168 (98,8) (95,8; 99,9)	2–4- vuotiaat/16– 25-vuotiaat	1,2 (1,5; 4,2)
6– 23 kuukauden ikäiset	80	80 (100,0) (95,5; 100,0)	16–25- vuotiaat	170	168 (98,8) (95,8; 99,9)	6– 23 kuukauden ikäiset / 16– 25-vuotiaat	1,2 (3,4; 4,2)

Lyhenteet: CI = luottamusväli; GMR = geometrinen keskiarvojen suhde; GMT = geometrinen keskititteri; LLOQ = alempi määrittämiss raja; NAAT = nukleinihappojen amplifikaatiotesti; N-proteiiniin sitoutuva = SARS-CoV-2-nukleoproteiiniin sitoutuva; 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 (tutkimus 2) jälkeen tai 1 kuukausi kolmannen annoksen (tutkimus 3) jälkeen otettu verinäyte] aiemmasta SARS-CoV-2-infektiosta [eli negatiivinen N-proteiiniin sitoutuva vasta-aine (seerumi) 1. annoksen käynnillä, 3. annoksen käynnillä (tutkimus 3) ja joko 1 kuukausi toisen annoksen jälkeen (tutkimus 2) tai 1 kuukausi kolmannen annoksen jälkeen (tutkimus 3), ei NAAT-testillä (nenänielunäyte) todettua SARS-CoV-2-infektiota ensimmäisen, toisen ja kolmannen (tutkimus 3) annoksen käynnillä, ja negatiivinen tulos NAAT-testistä (nenänielunäyte) kaikilla aikataulun ulkopuolisilla käynneillä, jotka järjestettiin enintään 1 kuukausi toiseen annokseen (tutkimus 2) tai 1 kuukausi kolmanteen annokseen (tutkimus 3) liittyvän verinäytteen ottamisen jälkeen] ja jotka eivät olleet sairastaneet COVID-19:ää.

Huomautus: Serovaste määriteltiin ≥ 4 -kertaistumiseksi lähtötilanteesta (ennen 1. annosta). Jos arvo oli lähtötilanteessa alle LLOQ:n, serovasteena pidettiin rokotuksen jälkeisen määrittelyn tulosta $\geq 4 \times$ LLOQ.

- N = Sellaisten osallistujien lukumäärä, joilta oli saatavilla päteviä ja varmoja GMT-määrittelyjen tuloksia kyseisestä määrittämisestä kullakin annoksen saamisen / näytteenoton hetkellä ja joilta oli saatavilla päteviä ja varmoja serovasteen prosenttiarvojen tuloksia kyseisestä määrittämisestä sekä lähtötilanteesta että kullakin annoksen saamisen / näytteenoton hetkellä.
- GMT-arvot ja kaksisuuntaiset 95 %:n luottamusvälit laskettiin korottamalla potenssiin titterien logaritmikeskiarvot ja vastaavat luottamusvälit (perustuu Studentin t-jakaumaan). LLOQ:n alapuolelle jäävien määrittelytulosten arvoksi määritettiin $0,5 \times$ LLOQ.

- c. GMR-arvot ja kaksisuuntaiset 95 %:n luottamusvälit laskettiin korottamalla potenssiin titterien logaritmien keskierot (nuorempi ikäryhmä miinus 16–25-vuotiaat) ja vastaavat luottamusvälit (perustuu Studentin t-jakaumaan).
- d. Kummassakin nuorempien ikäryhmässä (2–4 vuoden ja 6–23 kuukauden ikäiset) GMR:ään perustuva vertailukelpoisuus (immunobridging) todettiin, jos GMR:n kaksisuuntaisen 95 %:n luottamusvälin alaraja oli $> 0,67$ ja GMR:n piste-estimaatti oli $\geq 0,8$.
- e. SARS-CoV-2:n NT50 määritettiin SARS-CoV-2-viruksen mNeonGreen-mikroneutralisaatiomäärityksellä. Määrityksessä käytetään USA_WA1/2020-kannasta johdettua fluoresoivaa raportoijavirusta, ja viruksen neutralisaatio luetaan Vero-soluista muodostuvasta yksisolukerroksesta. Näytteen NT50 määritetään resiprookkiseksi seerumilaimennokseksi, jossa 50 % viruksista on neutraloitu.
- f. $n =$ Sellaisten osallistujien lukumäärä, joilta oli saatavilla serovastetulos kyseisestä määrittämisestä kullakin annoksen saamisen / näytteenoton hetkellä.
- g. Eksakti kaksisuuntainen luottamusväli, joka perustuu Clopper-Pearsonin menetelmään.
- h. Suhteellisten osuuksien ero, joka ilmaistaan prosenttilukuna (nuorempi ikäryhmä miinus 16–25 vuotiaat).
- i. Kaksisuuntainen luottamusväli, joka perustuu Miittisen ja Nurmisen menetelmällä lasketulle suhteellisten osuuksien erolle, ilmaistaan prosenttilukuna.
- j. Kummassakin nuorempien ikäryhmässä (2–4 vuoden ja 6–23 kuukauden ikäiset) serovasteiden prosenttiosuuksiin perustuva vertailukelpoisuus (immunobridging) todettiin, jos osuuksien eron kaksisuuntaisen 95 %:n luottamusvälin alaraja on suurempi kuin -10,0 % ja GMR:ään perustuvat immunobridging-kriteerit täyttyivät.

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

Sakkarosi

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 $-90...-60\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Pakastettuja rokotteita voi säilyttää joko lämpötilassa $-90...-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ tai lämpötilassa $2-8\text{ }^{\circ}\text{C}$ vastaanottamisen jälkeen.

18 kuukautta säilytettynä lämpötilassa $-90...-60\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Sulatettuja (aiemmin pakastettuna olleita) injektio pulloja voi 18 kuukauden kestoajan sisällä säilyttää lämpötilassa $2-8\text{ }^{\circ}\text{C}$ enintään 10 viikon ajan.

Sulattaminen

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

Sulatetut (aiemmin pakastettuna olleet) injektio pullot

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

- Kun rokote siirretään säilytettäväksi lämpötilaan $2-8\text{ }^{\circ}\text{C}$, viimeinen käyttöpäivämäärä on kirjoitettava ulkopakkaukseen.
- Kun valmiste siirretään säilytettäväksi lämpötilassa $2-8\text{ }^{\circ}\text{C}$, 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 $2-8\text{ }^{\circ}\text{C}$, se on säilytettävä lämpötilassa $2-8\text{ }^{\circ}\text{C}$. Tarkista, että ulkopakkaukseen on päivitetty viimeinen käyttöpäivä, jonka tulee olla jääkaapissa säilyttämisen viimeinen käyttöpäivä, ja että alkuperäinen viimeinen käyttöpäivä on yliviivattu.

Ennen käyttöä avaamatonta injektio pulloa voi säilyttää enintään 12 tuntia lämpötilassa $8-30\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Sulatettuja injektio pulloja voi käsitellä huoneenvalossa.

Sulatuksen jälkeen rokotetta ei saa pakastaa uudelleen.

Lämpötilapoikkeaman käsittely jääkaapissa säilyttämisen aikana

- Säilyvyystiedot osoittavat, että avaamaton injektio pullo säilyy stabiilina enintään 10 viikkoa säilytettäessä lämpötilassa $-2...2\text{ }^{\circ}\text{C}$, 10 viikon ($2-8\text{ }^{\circ}\text{C}$) säilytysjakson aikana
- Säilyvyystiedot osoittavat, että injektio pulloa voidaan säilyttää enintään 24 tuntia lämpötilassa $8...30\text{ }^{\circ}\text{C}$, 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 °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 °C.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

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

Sulatetun ja laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyypit ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Punaruskea korkki (kymmenen annoksen injektiopullo)

0,4 ml konsentraattia, dispersiota varten, 2 ml:n läpinäkyvä moniannosinjektiopullo (tyypin I lasia), jossa on tulppa (synteettistä bromobutyylikumia) ja **muovinen punaruskea napsautuskorkki** sekä alumiinitivist. Yksi injektiopullo sisältää **10 annosta**, ks. kohta 6.6.

Pakkauskoko 10 injektiopulloa

Keltainen korkki (kolmen annoksen injektiopullo)

0,48 ml konsentraattia, dispersiota varten, 2 ml:n läpinäkyvä moniannosinjektiopullo (tyypin I lasia), jossa on tulppa (synteettistä bromobutyylikumia) ja **muovinen keltainen napsautuskorkki** sekä alumiinitivist. Yksi injektiopullo sisältää **3 annosta**, ks. kohta 6.6.

Pakkauskoko: 10 injektiopulloa

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Punaruskea korkki (kymmenen annoksen injektiopullo)

Käsittelyohjeet ennen käyttöä injektiopullolle, jossa on punaruskea korkki

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

- Tarkista, että injektiopullossa on **muovinen punaruskea korkki** ja valmisteen **nimi on Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 mikrogrammaa/annos injektiokonsentraatti, dispersiota varten** (6 kuukauden – 4 vuoden ikäiset lapset ja imeväiset).
- Jos injektiopullossa on toisen valmisteen nimi etiketissä tai sen korkki on muun värinen, katso kyseisen lääkevalmisteen valmisteyhteen vetoa.
- 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 2 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 injektiopullolle, jossa on punaruskea korkki

- 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 **2,2 ml:lla natriumkloridia 9 mg/ml (0,9 %) -injektionesteellä, liuosta varten**, käyttämällä 21 gaugen tai ohuempaa neulaa ja aseptisia tekniikoita.
- Injektiopullon paine on tasattava, ennen kuin neula poistetaan injektiopullostaa, vetämällä 2,2 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 injektiopullostaa, jossa on punaruskea korkki

- Laimennuksen jälkeen injektiopullo sisältää 2,6 ml rokotetta, josta voidaan vetää **kymmenen 0,2 ml:n annosta**.
- Puhdista injektiopullon tulppa kertakäyttöisellä antiseptisellä vanulapulla noudattaen aseptista tekniikkaa.
- Vedä ruiskuun **0,2 ml** 6 kuukauden – 4 vuoden ikäisille lapsille ja imeväisille tarkoitettua Comirnaty Omicron XBB.1.5 -valmistetta. Jotta yhdestä injektiopullostaa saataisiin vedettyä kymmenen annosta, on **käytettävä pienen kuolleen 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 injektiopullostaa voitaisiin vetää kymmenen 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.

Keltainen korkki (kolmen annoksen injektiopullo)

Käsittelyohjeet ennen käyttöä injektiopullolle, jossa on keltainen korkki

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

- Tarkista, että injektiopullossa on **muovinen keltainen korkki** ja valmisteen nimi on **Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 mikrogrammaa/annos injektiokonsentraatti, dispersiota varten** (6 kuukauden – 4 vuoden ikäiset lapset ja imeväiset).
- Jos injektiopullossa on toisen valmisteen nimi etiketissä tai sen korkki on muun värinen, 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 2 tuntia. Varmista ennen käyttöä, että injektiopullot ovat

täysin sulaneita.

- Kun siirät 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 injektiopullolle, jossa on keltainen korkki

- Anna sulatetun injektiopullon lämmetä huoneenlämpöiseksi, ja kääntelee 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 **1,1 ml:lla natriumkloridia 9 mg/ml (0,9 %) -injektioneesteellä, liuosta varten**, käyttämällä 21 gaugen tai ohuempaa neulaa ja aseptisia tekniikoita.
- Injektiopullon paine on tasattava, ennen kuin neula poistetaan injektiopullosta, vetämällä 1,1 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.

0,3 ml:n annosten valmisteleminen injektiopullosta, jossa on keltainen korkki

- Laimennuksen jälkeen injektiopullo sisältää 1,58 ml rokotetta, josta voidaan vetää **kolme 0,3 ml:n annosta**.
- Puhdista injektiopullon tulppa kertakäyttöisellä antiseptisellä vanulapulla noudattaen aseptista tekniikkaa.
- Vedä ruiskuun **0,3 ml** 6 kuukauden – 4 vuoden ikäisille lapsille ja imeväisille tarkoitettua Comirnaty Omicron XBB.1.5 -valmistetta. Kolmen annoksen vetämiseen yhdestä injektiopullosta voidaan käyttää **vakioruiskuja ja/tai -neuloja**.
- 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.
- 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)

Punaruskea korkki (kymmenen annoksen injektiopullo)

EU/1/20/1528/024

Keltainen korkki (kolmen annoksen injektiopullo)

EU/1/20/1528/026

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>.