

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Comirnaty 30 mikrogrammaa/annos injektioneste, dispersio
COVID-19-mRNA-rokote

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

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

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

Yksi annos (0,3 ml) sisältää 30 mikrogrammaa totsinaameraania, COVID-19-mRNA-rokotetta (nukleosidimuokattu, pakattuna lipidinanopartikkeleihin).

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, dispersio.

Rokote on valkoinen tai vaalea dispersio (pH: 6,9–7,9).

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Comirnaty 30 mikrogrammaa/annos injektioneste, dispersio, on tarkoitettu 12 vuotta täyttäneiden ja sitä vanhempien henkilöiden aktiiviseen immunisaatioon SARS-CoV-2-viruksen aiheuttamaa COVID-19:ää vastaan.

Tätä rokotetta on käytettävä viranomaisten suositusten mukaisesti.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Vähintään 12-vuotiaat henkilöt

Comirnaty injektoidaan lihakseen yksittäisenä 0,3 ml:n annoksena vähintään 12-vuotiaille henkilöille aikaisemmasta COVID-19-rokotusstatuksesta riippumatta (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

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

Vaikeasti immuunipuutteiset, vähintään 12-vuotiaat henkilöt

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

Pediatriset potilaat

Valmisteesta on olemassa pediatria annosmuotoja, jotka on tarkoitettu vähintään 6 kuukauden ikäisille imeväisille ja alle 12-vuotiaille lapsille. Katso lisätietoja muiden annosmuotojen valmisteyhteenvedosta.

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

Iäkkäät

Iäkkäiden ≥ 65 -vuotiaiden henkilöiden annosta ei tarvitse muuttaa.

Antotapa

Comirnaty 30 mikrogrammaa/annos injektioneste, dispersio, annetaan lihakseen (ks. kohta 6.6). Ei saa laimentaa ennen käyttöä.

Suosittelut antokohta on hartialihaks.

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

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

Ks. kohdasta 4.4 tehtävät varotoimet ennen rokotteiden antamista.

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

Kerta-annosinjektiopullot

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

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

Moniannosinjektiopullot

Comirnaty-moniannosinjektiopullot sisältävät kuusi 0,3 ml:n annosta rokotetta. Jotta yhdestä injektiopullosta saataisiin vedettyä 6 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 injektiopullosta voitaisiin vetää kuudes annos. 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.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

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

Yleisiä suosituksia

Yliherkkyys ja anafylaksia

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

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

Sydänlihastulehdus ja sydänpussitulehdus

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

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

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

Ahdistukseen liittyvät reaktiot

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

Samanaikainen sairaus

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

Trombosytopenia ja hyytymishäiriöt

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

Immuunipuutteiset henkilöt

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

Suojan kesto

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

Rokotteen tehon rajoitukset

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Comirnaty voidaan antaa samanaikaisesti kausi-influenssarokotteen kanssa.

Injektoitavat rokotteet tulee antaa eri pistoskohtiin.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

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

Imetys

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

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Vähintään 16-vuotiaat osallistujat – 2 annoksen jälkeen

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

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

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

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

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 Comirnaty-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 12-vuotiaat tutkittavat – tehosteannoksen jälkeen

Tutkimuksen 2 vaiheeseen 2/3 osallistuneista 306:sta iältään 18–55-vuotiaasta aikuisesta koostunut alaryhmä, joka oli saanut alkuperäisen 2 annosta sisältävän Comirnaty-perussarjan, sai Comirnaty-tehosteannoksen noin 6 kuukautta (vaihteluväli 4,8–8,0 kuukautta) toisen annoksen jälkeen. Tehosteannoksen saaneiden osallistujien seuranta-ajan mediaani oli 8,3 kuukautta (vaihteluväli 1,1–8,5 kuukautta) ja 301 osallistujaa oli seurattu \geq 6 kuukautta tehosteannoksen saamisesta tiedonkeruun määräpäivään saakka (22. marraskuuta 2021).

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

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

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

Vähintään 12-vuotiaat tutkittavat – myöhempien tehosteannosten jälkeen

Comirnaty-tehosteannoksen turvallisuus vähintään 12-vuotiailla tutkittavilla pääteltiin turvallisuustiedoista, jotka saatiin vähintään 18-vuotiaille tutkittaville annettua Comirnaty-tehosteannosta koskevista tutkimuksista.

Kolme Comirnaty-annosta saanut alaryhmä, johon kuului 325 aikuista 18-vuotiaista enintään 55-vuotiaisiin, sai Comirnaty-tehosteen (neljännen annoksen) 90-180 vuorokautta kolmannen annoksen jälkeen. Comirnaty-tehosteen (neljännen annoksen) saaneiden osallistujien mediaaniseuranta-aika oli 1,4 kuukautta tiedonkeruun katkaisupäivään 11. maaliskuuta 2022 asti. Yleisimmät haittavaikutukset näillä osallistujilla olivat pistoskohdan kipu (> 70 %), väsymys (> 60 %), päänsärky (> 40 %), lihaskipu ja vilunväreet (> 20 %) ja nivelkipu (> 10 %).

Tutkimuksen 4 (faasi 3) alaryhmässä 305 vähintään 55-vuotiaista aikuista, jotka olivat saaneet kolme Comirnaty-annosta, saivat Comirnaty-tehosteen (neljännen annoksen) 5-12 kuukautta kolmannen

annoksen jälkeen. Comirnaty-tehosteannoksen (neljännen annoksen) saaneiden osallistujien mediaaniseuranta-aika oli vähintään 1,7 kuukautta tiedonkeruun katkaisupäivään 16. toukokuuta 2022 asti. Comirnaty-tehosteen (neljäs annos) yleinen turvallisuusprofiili vastasi edellisen Comirnaty-tehosteen (kolmas annos) turvallisuusprofiilia. Yleisimmät haittavaikutukset vähintään 55-vuotiailla osallistujilla olivat pistoskohdan kipu (> 60 %), väsymys (> 40 %), päänsärky (> 20 %), lihaskipu ja vilunväreet (> 10 %).

Tehosteannos, kun perussarja on annettu jollakin toisella myyntiluvallisella COVID-19-rokotteella
Viidessä itsenäisessä tutkimuksessa, jotka koskivat Comirnaty-tehosteannoksen käyttöä henkilöillä, jotka olivat saaneet perussarjan jollakin toisella myyntiluvallisella COVID-19-rokotteella (heterologinen tehosteannos), ei havaittu uusia turvallisuuteen liittyviä tekijöitä (ks. kohta 5.1).

Taulukko vähintään 12-vuotiailla esiintyneistä haittavaikutuksista kliinisten tutkimusten ja myyntiintulon jälkeisen kokemuksen perusteella

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

Taulukko 1. Vähintään 12-vuotiailla esiintyneet haittavaikutukset Comirnaty-valmisteen kliinisissä tutkimuksissa ja myyntiintulon jälkeisessä kokemuksessa

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

a. 5-vuotiailla ja sitä vanhemmilla tutkittavilla lymfadenopatian esiintymistiheyden raportoitiin olevan suurempi tehosteannoksen jälkeen ($\leq 2,8\%$) kuin ensimmäisten rokoteannosten jälkeen ($\leq 0,9\%$).

- b. Nokkosihottuman ja angioödeeman esiintymistiheysluokka oli harvinainen.
- c. 14. marraskuuta 2020 mennessä kliinisten tutkimusten turvallisuusseuranta-aikana akuuttia perifeeristä kasvohalvausta (eli pareesia) raportoitiin neljällä rokotetta saaneella COVID-19-mRNA-rokoteryhmässä. Kasvohalvaus alkoi päivänä 37 ensimmäisen rokoteannoksen jälkeen (rokotettu ei saanut toista annosta) ja päivinä 3, 9 ja 48 toisen annoksen jälkeen. Akuuttia perifeeristä kasvohalvausta (eli pareesia) ei raportoitu lumerokotteen saaneessa ryhmässä.
- d. Haittavaikutus määritetty myyntiintulon jälkeen.
- e. Koskee käsivartta, johon rokote annettiin.
- f. Kuumeen esiintymistiheys oli suurempi 2. annoksen kuin 1. annoksen jälkeen.
- g. Markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu kasvojen turvotusta rokotteen saaneilla henkilöillä, joille on aiemmin annettu ihonalaisia täyteaineinjektioita.
- h. Useimmat tapaukset eivät ole olleet vakavia, ja ne ovat olleet ohimeneviä.

Turvallisuus muiden rokotteiden samanaikaisen annon yhteydessä

Tutkimuksessa 8, joka oli vaiheen 3 tutkimus, 18–64-vuotiaita potilaita, jotka saivat Comirnaty-rokotteen samanaikaisesti inaktivoitujen nelivalentin kausi-influenssarokotteen kanssa ja 1 kuukauden kuluttua lumerokotteen, verrattiin osallistujiin, jotka saivat inaktivoitujen influenssarokotteen samanaikaisesti lumerokotteen kanssa ja 1 kuukauden kuluttua pelkän Comirnaty-rokotteen (molemmissa ryhmissä n = 553–564 osallistujaa). Reaktogeenisuustapahtumia raportoitiin useammin osallistujilla, jotka saivat Comirnaty-rokotteen samanaikaisesti inaktivoitujen nelivalentin kausi-influenssarokotteen kanssa, kuin osallistujilla, jotka saivat pelkän Comirnaty-rokotteen, mutta reaktogeenisuustapahtumat olivat useimmiten yleisesti ottaen lieviä tai keskivaikeita. Yleisimpiä samanaikaisen annon ryhmässä ja pelkän Comirnaty-rokotteen saaneessa ryhmässä raportoituja haittavaikutuksia olivat injektiokohdan kipu (86,2 % ja 84,4 %), väsymys (64,0 % ja 50,8 %) ja päänsärky (47,2 % ja 37,8 %).

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 sydänlihas- 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 haittatahtumien 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 haittatahtumat ovat vastanneet Comirnaty-valmisteen tunnettua haittavaikutusprofiilia.

Yliannostustapauksissa suositellaan tarkkailemaan elintoimintoja ja antamaan oireenmukaista hoitoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

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

Teho

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

Teho vähintään 16-vuotiailla henkilöillä – 2 annoksen jälkeen

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

Ensisijaisen päätetapahtuman, tehon, analyysiryhmään sisältyi 36 621 vähintään 12-vuotiasta (18 242 COVID-19-mRNA-rokoteryhmässä ja 18 379 lumerokoteryhmässä), joilla ei ollut merkkejä aiemmasta SARS-CoV-2-infektiosta 7. päivänä toisen annoksen jälkeen. Lisäksi 134 tutkittavaa oli iältään 16–17 vuotta (66 COVID-19-mRNA-rokoteryhmässä ja 68 lumerokotteen saaneessa ryhmässä)

ja 1 616 tutkittavaa vähintään 75-vuotiaita (804 COVID-19 m-RNA-rokoteryhmässä ja 812 lumerokotteen saaneessa ryhmässä).

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

Kliinisesti merkityksellisiä eroja ei rokotteen yleisessä tehossa ollut osallistujilla, joilla oli yksi tai useampi samanaikainen vaikean COVID-19:n riskiä lisäävä perussairaus (esim. astma, painoindeksi (BMI) ≥ 30 kg/m², krooninen keuhkosairaus, diabetes mellitus, korkea verenpaine).

Tiedot rokotteen tehosta esitetään taulukossa 2.

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

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

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

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

a. N = Osallistujien lukumäärä ryhmässä.

b. n¹ = Päätetapahtuman määritelmän saavuttaneiden osallistujien lukumäärä.

c. 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.

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

e. Rokotteen tehon kaksisuuntainen luottamusväli (CI) määritettiin Clopper-Pearsonin menetelmällä ja on mukautettu seuranta-aikaan. Luottamusväliä (CI) ei ole korjattu kerrannaisuuden osalta.

COVID-19-mRNA-rokotteen teho ensimmäisen COVID-19-sairauden estämisessä vähintään 7 vuorokautta 2. annoksen jälkeen oli 94,6 % (95 %:n luottamusväli 89,6–97,6 %) verrattuna lumerokotteeseen, kun tutkittiin vähintään 16-vuotiaita, joilla oli tai ei ollut todisteita aiemmasta SARS CoV-2-infektiosta.

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

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

Päivitetyt tiedot rokotteen tehosta esitetään taulukossa 3.

Taulukko 3. Rokotteen teho – COVID-19:n ilmeneminen vähintään 7 vuorokautta 2. annoksen jälkeen ikäryhmittäin – osallistujat, joilla ei ollut todisteita aiemmasta SARS-CoV-2-infektiosta* ennen kuin 2. annoksesta oli kulunut 7 vuorokautta – arvioitavissa oleva tehopopulaatio (7 vuorokautta) lumekontrolloidun seurantajakson aikana

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

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) 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.

a. N = Osallistujien lukumäärä ryhmässä.

b. n1 = Päätetapahtuman määritelmän saavuttaneiden osallistujien lukumäärä.

c. 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.

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

e. Rokotteen tehon kaksisuuntainen 95 %:n luottamusväli (CI) määritettiin Clopper-Pearsonin menetelmällä ja on mukautettu seuranta-aikaan.

f. Mukaan lukien 12–15-vuotiailla osallistujilla vahvistetut tapaukset: COVID-19-mRNA-rokoteryhmässä 0, lumeryhmässä 16.

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

Lisäksi päivitettyt 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 4), sillä COVID-19-tapausten lukumäärä osallistujilla, joilla ei ollut ollut aiempaa SARS-CoV-2-infektiota, oli sama kuin osallistujilla, jotka olivat tai eivät olleet sairastaneet aiemmin SARS-CoV-2-infektion sekä COVID-19-mRNA-rokotteen saaneissa ryhmässä että lumeryhmässä.

Taulukko 4. Rokotteen teho – Yhdysvaltain elintarvike- ja lääkeviraston (FDA)* määritelmän mukaisen vaikean COVID-19-sairauden ilmeneminen osallistujilla, jotka olivat tai eivät olleet sairastaneet aiemmin SARS-CoV-2-infektion 1. annoksen jälkeen tai vähintään 7 vuorokautta 2. annoksen jälkeen lumekontrolloidun seurantajakson aikana

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

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

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

- levossa vaikean systeemisen sairauden kliinisiä merkkejä (hengitystiheys ≥ 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 kehonulkoisen happeuttamisen (ECMO) tarpeeksi]
 - todisteita sokista (systolinen verenpaine < 90 mmHg, diastolinen verenpaine < 60 mmHg tai vasopressorien tarve)
 - merkittävä akuutti munuaisten, maksan tai hermoston toimintahäiriö
 - hoito teho-osastolla
 - kuolema.
- a. n1 = Päätetapahtuman määritelmän saavuttaneiden osallistujien lukumäärä.
- b. n2 = Osallistujien määrä, joilla oli mahdollisuus saavuttaa päätetapahtuma.
- c. Rokotteen tehon kaksisuuntainen luottamusväli (CI) määritettiin Clopper-Pearsonin menetelmällä ja on mukautettu seuranta-aikaan.
- d. Teho arvioitiin 1. annoksen perusteella koko käytettävissä olevasta (modifioidusta hoitoaikaan mukaisesta) tehopopulaatiosta, johon sisältyivät kaikki vähintään yhden tutkimusrokoteannoksen saaneet satunnaistetut osallistujat.
- e. Kokonaisseuranta-aika 1 000 henkilövuotena kyseisen päätetapahtuman suhteen kaikilla osallistujilla, joilla oli mahdollisuus saavuttaa päätetapahtuma. COVID-19-tapausten keräysjakso alkoi 1. annoksen saamisesta ja päättyi seurantajakson loppuun.
- f. Tehon arviointi perustui arviointikelpoiseen tehopopulaatioon (7 vuorokautta), johon sisältyivät kaikki soveltuvat satunnaistetut osallistujat, jotka olivat saaneet kaikki tutkimusrokoteannokset satunnaistetusti ennalta määritetyn aikaikkunan sisällä, ja joilla ei lääkärin arvion mukaan esiintynyt muita merkittäviä poikkeamia tutkimussuunnitelmasta.
- g. Kokonaisseuranta-aika 1 000 henkilövuotena kyseisen päätetapahtuman suhteen kaikilla osallistujilla, joilla oli mahdollisuus saavuttaa päätetapahtuma. COVID-19-tapausten keräysjakso alkoi 7 vuorokauden kuluttua annoksen 2 saamisesta ja päättyi seurantajakson loppuun.

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

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

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

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

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

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

Immunogeenisuus vähintään 18-vuotiailla osallistujilla – tehosteannoksen jälkeen

Comirnaty-tehosteannoksen tehokkuus perustui 50 % SARS-CoV-2:sta neutraloivien vasta-ainetitterien (NT50) arviointiin (USA_WA1/2020) tutkimuksessa 2. Kyseisessä tutkimuksessa tehosteannos annettiin 5–8 kuukautta (mediaani 7 kuukautta) toisen annoksen jälkeen.

Tutkimuksessa 2 NT50-analyysit, jotka tehtiin 1 kuukausi tehosteannoksen jälkeen ja joita verrattiin 1 kuukausi perussarjan jälkeen tehtyihin analyysihin 18–55-vuotiailla henkilöillä, joilla ei ollut serologisia tai virologisia todisteita aiemmasta SARS-CoV-2-infektiosta enintään 1 kuukausi tehosterokotuksen jälkeen, osoittivat samanveroisuuden sekä geometrinen keskiarvojen suhteen (GMR) että serovasteprosenttien erojen osalta. Osallistujan serovaste määriteltiin NT50-arvon ≥ 4 -kertaistumiseksi lähtötilanteesta (ennen perussarjaa). Näiden analyysien yhteenvedot esitetään taulukossa 5.

Taulukko 5. SARS-CoV-2-neutralointimääritys – NT50 (titteri) † (SARS-CoV-2 USA_WA1/2020) – GMT ja serovasteprosentti 1 kuukausi tehosteannoksen jälkeen vs. 1 kuukausi perussarjan jälkeen – 18–55-vuotiaat osallistujat, joilla ei ollut todisteita infektiosta enintään 1 kuukausi tehosteannoksen jälkeen* – tehosteannoksen osalta arviointikelpoinen immunogeenisuuspopulaatio[±]

	n	1 kuukausi tehosteannoksen jälkeen (95 %:n CI)	1 kuukausi perussarjan jälkeen (95 %:n CI)	1 kuukausi tehosteannoksen jälkeen — 1 kuukausi perussarjan jälkeen (97,5 %:n CI)	Samanveroisuuden tavoite saavutettu (K/E)
Geometrinen keskiarvo, 50 % neutraloiva titteri (GMT)^b	212 ^a	2 466,0 ^b (2 202,6; 2 760,8)	755,7 ^b (663,1; 861,2)	3,26 ^c (2,76; 3,86)	K ^d
Serovasteprosentti (%) 50 % neutraloivalle titterille[†]	200 ^e	199 ^f 99,5 % (97,2 %; 100,0 %)	190 ^f 95,0 % (91,0 %; 97,6 %)	4,5 % ^g (1,0 %; 7,9 % ^h)	K ⁱ

Lyhenteet: CI = luottamusväli; GMR = geometristen keskiarvojen suhde; GMT = geometrinen keskititteri; LLOQ = alempi määrittämiss raja; N-proteiiniin sitoutuva = SARS-CoV-2-nukleoproteiiniin sitoutuva; NAAT = nukleinihappojen amplifikaatiotesti; NT50 = 50 % neutraloiva titteri; SARS-CoV-2 = koronavirus 2:n aiheuttama vaikea akuutti hengitystieoireyhtymä; K/E = kyllä/ei.

† 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.

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

± Kaikki soveltuvat osallistujat, jotka olivat saaneet 2 Comirnaty-annosta alkuperäisen satunnaistamisen mukaisesti ja joiden 2. annos oli annettu ennalta määritetyn aikaikkunan sisällä (19–42 vuorokautta 1. annoksen jälkeen), ja jotka saivat Comirnaty-tehosteannoksen, ja joilta oli saatavilla vähintään yksi pätevä ja varma immunogeenisuustulos tehosteannoksen jälkeen asianmukaisen aikaikkunan sisällä (28–42 vuorokautta tehosteannoksen jälkeen) otetusta verikokeesta, ja joilla ei lääkärin arvion mukaan esiintynyt muita merkittäviä poikkeamia tutkimussuunnitelmasta.

a. n = Niiden osallistujien lukumäärä, joilta oli saatavilla päteviä ja varmoja määrittäytuloksia molemmista näytteenottoajankohdista määritetyn aikaikkunan puitteissa.

b. GMT-arvot ja kaksisuuntaiset 95 %:n luottamusvälit laskettiin korottamalla potenssiin titterien logaritmikeskiarvot ja vastaavat luottamusvälit (perustuu Studentin t-jakaumaan). LLOQ:n alapuolelle jäävien määrittäytulosten arvoksi määritettiin $0,5 \times \text{LLOQ}$.

c. GMR-arvot ja kaksisuuntaiset 97,5 %:n luottamusvälit laskettiin korottamalla potenssiin määrittäytulosten logaritmien keskiarvot ja vastaavat luottamusvälit (perustuu Studentin t-jakaumaan).

d. Samanveroisuus todettiin, jos GMR:n kaksisuuntaisen 97,5 %:n luottamusvälin alaraja oli $> 0,67$ ja GMR:n piste-estimaatti oli $\geq 0,80$.

e. n = Niiden osallistujien lukumäärä, joilta oli saatavilla päteviä ja varmoja tuloksia kyseisestä määrittäytuloksesta lähtötilanteessa, 1 kuukausi 2. annoksen jälkeen ja 1 kuukausi tehosteannoksen jälkeen määritetyn aikaikkunan puitteissa. Nämä arvot ovat prosenttilaskelmien nimittäjiä.

f. Niiden osallistujien lukumäärä, joilla todettiin kyseisessä määrittäytuloksesta serovaste tietyn annoksen / näytteenottoajankohdan kohdalla. Eksakti kaksisuuntainen luottamusväli, joka perustuu Clopper-Pearsonin menetelmään.

g. Suhteellisten osuuksien ero, joka ilmaistaan prosenttilukuna (1 kuukausi tehosteannoksen jälkeen – 1 kuukausi toisen annoksen jälkeen).

h. Mukautettu Waldin kaksisuuntainen luottamusväli suhteellisten osuuksien erolle, ilmaistaan prosenttilukuna.

i. Samanveroisuus todettiin, jos prosenttilukujen eron kaksisuuntaisen 97,5 %:n luottamusvälin alaraja oli > -10 %.

Rokotteen suhteellinen teho vähintään 16-vuotiailla osallistujilla – tehosteannoksen jälkeen
Tutkimukseen 4, joka oli lumekontrolloitu tehostetutkimus, osallistui noin 10 000 vähintään

16-vuotiasta tutkimuksesta 2 rekrytoitua tutkittavaa, ja sen alustavissa tehoa koskeissa analyyseissä arvioitiin varmistettuja COVID-19-tapauksia, jotka todettiin vähintään 7 vuorokautta tehosteannoksen saamisen jälkeen tiedonkeruun määräpäivään, 5. lokakuuta 2021, mennessä, jolloin tehosteannoksen jälkeisen seuranta-ajan mediaani oli 2,5 kuukautta. Tehosteannos annettiin 5–13 kuukautta (mediaani 11 kuukautta) toisen annoksen jälkeen. Perussarjan jälkeen annetun Comirnaty-tehosteannoksen tehoa arvioitiin suhteessa lumetehosteryhmään, jossa tutkittavat olivat saaneet vain perussarjaan kuuluvat annokset.

Taulukossa 6 esitetään tiedot rokotteen suhteellisesta tehosta vähintään 16-vuotiailla osallistujilla, joilla ei ollut todisteita aikaisemmasta SARS-CoV-2-infektiosta. Rokotteen suhteellinen teho osallistujilla, joilla joko oli tai ei ollut todisteita aikaisemmasta SARS-CoV-2-infektiosta, oli 94,6 % (95 %:n luottamusväli: 88,5–97,9 %), mikä vastasi niistä osallistujista saatuja tietoja, joilla ei ollut todisteita aikaisemmasta infektiosta. Vähintään 7 vuorokauden kuluttua tehosteannoksesta havaittuja ensisijaisia COVID-19-tapauksia esiintyi Comirnaty-ryhmässä 7 kpl ja lumeryhmässä 124 kpl.

Taulukko 6. Rokotteen teho – COVID-19:n ilmeneminen vähintään 7 vuorokautta tehosteannoksen jälkeen – vähintään 16-vuotiaat osallistajat, joilla ei ollut todisteita infektiosta – arvioitavissa olea tehopopulaatio

COVID-19:n ilmeneminen vähintään 7 vuorokautta tehosteannoksen jälkeen osallistujilla, joilla ei ollut todisteita aiemmasta SARS-CoV-2-infektiosta*			
	Comirnaty N ^a =4 695 tapausta n1 ^b Seuranta-aika ^c (n2 ^d)	Lumerokote N ^a =4 671 tapausta n1 ^b Seuranta-aika ^c (n2 ^d)	Rokotteen suhteellinen teho ^e % (95 %:n CI ^f)
COVID-19:n ilmeneminen vähintään 7 vrk tehosteannoksen jälkeen	6 0,823 (4 659)	123 0,792 (4 614)	95,3 (89,5; 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, 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 NAAT-testissä (nenänielunäyte) todettua SARS-CoV-2-infektiota käynnillä 1), ja jotka saivat negatiivisen tuloksen NAAT-testistä (nenänielunäyte) kaikilla aikataulun ulkopuolisilla käynneillä, jotka järjestettiin ennen kuin tehosteannoksesta 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 tehosteannoksen saamisesta ja päättyi seurantajakson loppuun.
- n2 = Osallistujien määrä, joilla oli mahdollisuus saavuttaa päätetapahtuma.
- Rokotteen suhteellisen tehon kaksisuuntainen luottamusväli (CI) määritettiin Clopper-Pearsonin menetelmällä ja on mukautettu seuranta-aikaan.

Tehosteannoksen immunogeenisuus, kun perussarja on annettu jollakin toisella myyntiluvallisella COVID-19-rokotteella

Comirnaty-tehosteannoksen (30 mikrogrammaa) tehoa henkilöillä, jotka olivat saaneet perussarjan jollakin toisella myyntiluvallisella COVID-19-rokotteella (heterologinen tehosteannos), päätettiin Yhdysvalloissa toteutetun National Institutes of Healthin (NIH) itsenäisen faasin 1/2 avoimen tutkimuksen (NCT04889209) perusteella. Kyseisessä tutkimuksessa aikuiset (ikä 19–80 vuotta), jotka olivat saaneet Modernan 100 mikrogrammaa kahden rokotteen perussarjan (N = 51, keski-ikä 54±17), Janssenin kerta-annoksen (N = 53, keski-ikä 48±14) tai Comirnatyn 30 mikrogrammaa kahden rokotteen perussarjan (N = 50, keski-ikä 50±18) vähintään 12 viikkoa ennen kirjautumista ja joilla ei ollut ilmoitettu aiempia SARS-CoV-2-infektiota, saivat Comirnaty-tehosteannoksen (30 mikrogrammaa). Comirnaty-tehoste tuotti neutraloivien titterien geometrinen keskiarvojen

suhteen (GMR) 36- (Janssen), 12- (Moderna) ja 20- (Comirnaty) -kertaisen nousun suhteessa ensimmäiseen annokseen.

Heterologista Comirnaty-tehostetta arvioitiin lisäksi CoV-BOOST-tutkimuksessa (EudraCT 2021-002175-19), joka oli kolmatta COVID-19-tehosteannosta koskeva satunnaistettu, kontrolloitu faasin 2 monikeskustutkimus. Tutkimukseen osallistui 107 aikuista (keski-ikä 71 vuotta, kvartiiliväli 54–77 vuotta), jotka satunnaistettiin vähintään 70 päivää sen jälkeen, kun he olivat saaneet 2 annosta AstraZenecan COVID-19-rokotetta. AstraZenecan COVID-19-perussarjan jälkeen pseudoviruksen (villityyppi) neutraloivien vasta-ainetitterien (NT50) geometrinen keskiarvojen suhde (GMR) kasvoi 21,6-kertaiseksi heterologisella Comirnaty-tehosteella (N = 95).

Immunogeenisuus yli 55-vuotiailla tutkittavilla – Comirnaty-tehosteannoksen (neljäs annos) (30 mikrogrammaa) jälkeen

Tutkimuksen 4 alaryhmän välianalyysissä (alatutkimus E) 305 yli 55-vuotiasta tutkittavaa, jotka olivat aiemmin saaneet kolme Comirnaty-annosta, saivat tehosteannoksen (neljännen annoksen) Comirnaty-valmistetta (30 mikrogrammaa) 5-12 kuukautta kolmannen annoksen jälkeen. Alaryhmän immunogeenisuustiedot esitetään taulukossa 7.

Immunogeenisuus tutkittavilla 18-vuotiaista enintään 55-vuotiaisiin – Comirnaty-tehosteannoksen (neljäs annos) (30 mikrogrammaa) jälkeen

Alatutkimuksessa D [tutkimuksen 2 (faasi 3) ja tutkimuksen 4 (faasi 3) alaryhmä] 325 tutkittavaa 18-vuotiaista enintään 55-vuotiaisiin, jotka olivat saaneet kolme Comirnaty-annosta, saivat Comirnaty-tehosteannoksen (neljännen annoksen) (30 mikrogrammaa) 90-180 vuorokautta kolmannen annoksen jälkeen. Alaryhmän immunogeenisuustiedot esitetään taulukossa 7.

Taulukko 7. Yhteenvedo tutkimuksen C4591031 alatutkimuksen D (kohortti 2, koko laajennettu potilasjoukko) ja alatutkimuksen E (laajennettu kohortti, immunogeenisuuden alaryhmä) immunogeenisuustiedoista tutkittavilta, jotka saivat 30 mikrogramman Comirnaty-tehosteannoksen (neljännen annoksen) – osallistujat, joilla ei ollut todisteita infektiosta enintään 1 kuukausi tehosteannoksen jälkeen – arvioitavissa oleva immunogeenisuuspopulaatio

	Annos/ näytteenoton aikapiste ^a	Alatutkimus D (ikä 18 – ≤ 55 vuotta) Comirnaty 30 mikrogrammaa		Alatutkimus E (ikä > 55 vuotta) Comirnaty 30 mikrogrammaa	
		N ^b	GMT (95 %:n CI ^d)	N ^b	GMT (95 %:n CI ^d)
SARS-CoV-2 neutralointimääritys – Omicron BA.1 – NT50 (titteri)	1/ennen rokotusta	226	315,0 (269,0; 368,9)	167	67,5 (52,9; 86,3)
	1/1 kuukausi	228	1 063,2 (935,8; 1 207,9)	163	455,8 (365,9; 567,6)
SARS-CoV-2 neutralointimääritys – referenssikanta – NT50 (titteri)	1/ennen rokotusta	226	3 999,0 (3 529,5; 4 531,0)	179	1 389,1 (1 142,1; 1 689,5)
	1/1 kuukausi	227	12 009,9 (10 744,3; 13 424,6)	182	5 998,1 (5 223,6; 6 887,4)
Serovasteprosentti 1 kuukausi 4. annoksen jälkeen		N ^c	n^e (%) (95 %:n CI^f)	N ^c	n^e (%) (95 %:n CI^f)
SARS-CoV-2 neutralointimääritys – Omicron BA.1 – NT50 (titteri)	1/1 kuukausi	226	91 (40,3 %) (33,8; 47,0)	149	85 (57,0 %) (48,7; 65,1)

SARS-CoV-2 neutralointimääritys – referenssikanta – NT50 (titteri)	1/1 kuukausi	225	76 (33,8 %) (27,6; 40,4)	179	88 (49,2 %) (41,6; 56,7)
--	--------------	-----	--------------------------	-----	--------------------------

Lyhenteet: CI = luottamusväli; GMT = geometrinen keskititteri; LLOQ = alempi määritysraja; N-proteiiniin sitoutuva = SARS-CoV-2-nukleoproteiiniin sitoutuva; NAAT = nukleiinihappojen amplifikaatiotesti; NT50 = 50 % neutraloiva titteri; SARS-CoV-2 = koronavirus 2:n aiheuttama vaikea akuutti hengitystieoireyhtymä.

Huomautus: Mediaaniaika Comirnaty-valmisteeseen [30 mikrogrammaa] 3. annoksesta 4. annokseen on 4,0 kuukautta alatutkimuksen D kohortissa 2 ja 6,3 kuukautta alatutkimuksen E laajennetussa kohortissa.

Huomautus: Alatutkimuksen D koko laajennettu potilasjoukko = kohortti 2 valvontaryhmää (sentinel group) lukuun ottamatta; Alatutkimuksen E immunogeenisuuden alaryhmä = rokoteryhmän laajennetusta kohortista satunnaisesti valitut 230 osallistujaa.

Huomautus: Analyysieihin sisällytettiin osallistujat, joilla ei ollut serologisia tai virologisia todisteita (ennen 1 kuukausi rokotteen jälkeen otettua verinäytettä) aiemmasta SARS-CoV-2-infektiosta (eli negatiivinen N-proteiiniin sitoutuva vasta-aine [seerumi] tutkimusrokotekäynnillä ja 1 kuukausi rokotteen antamisen jälkeen, eikä NAAT-testistä [nenänielunäyte] todettua infektiota tutkimusrokotekäynnillä ja kaikilla aikataulun ulkopuolisilla käynneillä, jotka järjestettiin ennen 1 kuukausi rokotteen jälkeen otettavaa verinäytettä) ja jotka eivät olleet sairastaneet COVID-19:ää.

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

- Tutkimussuunnitelmassa määritelty ajankohta verinäytteen ottamiselle.
- n = Osallistujien lukumäärä, joilta oli saatavilla päteviä ja varmoja määrittelytuloksia valituille määrittelyille annettuna ajankohtana.
- n = Osallistujien lukumäärä, joilta oli saatavilla päteviä ja varmoja määrittelytuloksia valituille määrittelyille sekä rokotusta edeltävässä aikapisteessä että annettuna ajankohtana.
- GMT-arvot ja kaksisuuntaiset 95 %:n luottamusvälit laskettiin korottamalla potenssiin titterien logaritmikeskisarvot ja vastaavat luottamusvälit (perustuu Studentin t-jakaumaan). LLOQ:n alapuolelle jäävien määrittelytulosten arvoksi määritettiin $0,5 \times$ LLOQ.
- Niiden osallistujien lukumäärä, joilla todettiin kyseisessä määrittelyssä serovaste tietyn näytteenottoajankohdan kohdalla.
- Eksakti kaksisuuntainen luottamusväli, joka perustuu Clopper-Pearsonin menetelmään.

Pediatriiset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Comirnaty-valmisteeseen käytöstä COVID-19:n estämisessä kaikissa pediatriisissa 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 valkosolun määrän nousua (mukaan lukien basofiilit ja eosinofiilit), mikä viittaa tulehdusvasteeseen sekä portaalialueen 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 päättymiseen 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-hydroksibutyryyli)atsanediyyli)di(heksaani-6,1-diyyli)di(2-heksyyliidekanoaatti) (ALC-0315)

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

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

Kolesteroli

Trometamoli

Trometamolihydrokloridi

Sakkarooosi

Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

Avaamattomat injektio pullot

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

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

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

Sulattaminen

Kerta-annosinjektio pullot

Kun rokotetta säilytetään pakastettuna lämpötilassa $-90...-60$ °C, 10 kerta-annosinjektio pulloa sisältävä rokotepakkaus voidaan sulattaa lämpötilassa $2-8$ °C kahdessa tunnissa tai yksittäiset injektio pullot voidaan sulattaa huoneenlämmössä (enintään 30 °C) 30 minuutissa.

Moniannosinjektio pullot

Kun rokotetta säilytetään pakastettuna lämpötilassa $-90...-60$ °C, 10 moniannosinjektio pulloa sisältävä rokotepakkaus voidaan sulattaa lämpötilassa $2-8$ °C kuudessa tunnissa tai yksittäiset injektio pullot voidaan sulattaa huoneenlämmössä (enintään 30 °C) 30 minuutissa.

Sulatetut (aiemmin pakastettuna olleet) injektio pullot

10 viikkoa, kun säilytetään ja kuljetetaan lämpötilassa $2-8$ °C 2 vuoden kesto ajan sisällä.

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

Ennen käyttöä avaamattomia injektio pulloja voi säilyttää enintään 12 tuntia lämpötilassa $8-30$ °C.

Sulatettuja injektiopulloja voi käsitellä huoneenvalossa.

Sulatuksen jälkeen rokotetta ei saa pakastaa uudelleen.

Lämpötilapoikkeaman käsittely jääkaapissa säilyttämisen aikana

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

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

Avatut injektiopullot

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

6.4 Säilytys

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

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

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

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Comirnaty-dispersio toimitetaan 2 ml:n läpinäkyvässä injektiopullossa (tyypin I lasia), jossa on tulppa (synteettistä bromobutyylimukiamia) ja muovinen harmaa napsautuskorkki sekä alumiiniitiiviste.

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

Kerta-annosinjektiopullojen pakkauskoko: 10 injektiopulloa.

Moniannosinjektiopullojen pakkauskoot: 10 injektiopulloa tai 195 injektiopulloa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käsittelyohjeet ennen käyttöä

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

- **Tarkista**, että injektiopullossa on **muovinen harmaa korkki** ja että valmisteen nimi on **Comirnaty 30 mikrogrammaa/annos injektioneste, dispersio** (12 vuotta täyttäneet ja sitä vanhemmat).
- Jos injektiopullossa on toisen valmisteen nimi etiketissä, katso kyseisen valmistemuodon valmisteyhteenvetoa.
- Jos injektiopullo säilytetään pakastettuna, sisältö on sulatettava ennen käyttöä. Pakastetut injektiopullot on siirrettävä sulamaan tilaan, jonka lämpötila on $2-8\text{ °C}$. Injektiopullojen on oltava kokonaan sulaneita ennen käyttöä.
 - Kerta-annosinjektiopullot: 10 kerta-annosinjektiopulloa sisältävän pakkauksen

- sulamiseen voi kulua 2 tuntia.
- Moniannosinjektiopullot: 10 moniannosinjektiopulloa sisältävän pakkauksen sulamiseen voi kulua 6 tuntia.
- Kun injektiopullot siirretään säilytykseen lämpötilaan 2–8 °C, pahvikotelon viimeinen käyttöpäivä on päivitettävä.
- Avaamattomat injektiopullot voidaan säilyttää enintään 10 viikon ajan lämpötilassa 2–8 °C, jos pakkaukseen painettu viimeinen käyttöpäivämäärä (EXP) ei ylitä.
- Yksittäisiä pakastettuja injektiopulloja voi vaihtoehtoisesti sulattaa 30 minuutin ajan enintään 30 °C:n lämpötilassa.
- Ennen käyttöä avaamatonta injektiopulloa voidaan säilyttää korkeintaan 12 tuntia enintään 30 °C:n lämpötilassa. Sulatettuja injektiopulloja voi käsitellä huoneenvalossa.

0,3 ml:n annosten valmisteleminen

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

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

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

Hävittäminen

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Kerta-annosinjektiopullot

EU/1/20/1528/013

Moniannosinjektiopullot

EU/1/20/1528/002

EU/1/20/1528/003

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>.