▼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 LP.8.1 30 mikrogrammaa/annos injektioneste, dispersio
Comirnaty LP.8.1 30 mikrogrammaa/annos injektioneste, dispersio, esitäytetty ruisku
Comirnaty LP.8.1 10 mikrogrammaa/annos injektioneste, dispersio
COVID-19-mRNA-rokote

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Ei saa laimentaa ennen käyttöä.

Taulukko 1. Comirnaty LP.8.1 -valmisteen vaikuttavat aineet ja niiden määrät

Valmisteen nimi	**Pakkaus**	**Pakkauksen sisältämät annokset (ks. kohdat 4.2 ja 6.6)**	**Sisältö annosta kohden**
Comirnaty LP.8.1 **30 mikrogrammaa/annos injektioneste, dispersio**	Moniannos-injektiopullo (2,25 ml) (harmaa korkki)	Kuusi 0,3 ml:n annosta	Yksi annos (0,3 ml) sisältää 30 mikrogrammaa LP.8.1:ta koodaavaa mRNA:ta, COVID-19-mRNA-rokotetta (nukleosidimuokattu, pakattuna lipidinanopartikkeleihin).
Comirnaty LP.8.1 30 mikrogrammaa/annos injektioneste, dispersio, esitäytetty ruisku	Esitäytetty ruisku	Yksi 0,3 ml:n annos	
Comirnaty LP.8.1 **10 mikrogrammaa/annos injektioneste, dispersio**	Kerta-annos-injektiopullo (sininen korkki)	Yksi 0,3 ml:n annos	Yksi annos (0,3 ml) sisältää 10 mikrogrammaa LP.8.1:ta koodaavaa mRNA:ta, COVID-19-mRNA-rokotetta (nukleosidimuokattu, pakattuna lipidinanopartikkeleihin).
	Moniannos-injektiopullo (2,25 ml) (sininen korkki)	Kuusi 0,3 ml:n annosta	

LP.8.1:ta koodaava mRNA 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 LP.8.1) piikkiproteiinia (S).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, dispersio.

Comirnaty LP.8.1 **30 mikrogrammaa/annos injektioneste, dispersio** on valkoinen tai vaalea dispersio (pH: 6,9–7,9).

Comirnaty LP.8.1 **10 mikrogrammaa/annos injektioneste, dispersio** on väritön tai hieman opalisoiva dispersio (pH: 6,9–7,9).

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Comirnaty LP.8.1 injektioneste, dispersio, on tarkoitettu vähintään 6 kuukauden ikäisten 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 LP.8.1 30 mikrogrammaa/annos injektioneste, dispersio 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 LP.8.1 annetaan vähintään 3 kuukautta viimeisimmän COVID-19-rokotuksen jälkeen.

5–11-vuotiaat lapset (ts. 5-vuotiaista alle 12-vuotiaisiin)
Comirnaty LP.8.1 10 mikrogrammaa/annos injektioneste, dispersio injektoidaan lihakseen yksittäisenä 0,3 ml:n annoksena 5–11-vuotiaille lapsille aikaisemmasta COVID-19-rokotusstatuksesta riippumatta (ks. kohdat 4.4 ja 5.1)

Jos henkilö on aikaisemmin saanut COVID-19-rokotuksen, Comirnaty LP.8.1 annetaan vähintään 3 kuukautta viimeisimmän COVID-19-rokotuksen jälkeen.

6 kuukauden – 4 vuoden ikäiset lapset ja imeväiset, jotka eivät ole saaneet COVID-19-rokotetta
Comirnaty LP.8.1 10 mikrogrammaa/annos injektioneste, dispersio injektoidaan lihakseen 2 annoksen perussarjana. Toinen annos on suositeltavaa antaa 8 viikkoa ensimmäisen annoksen jälkeen (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Jos lapsi täyttää 5 vuotta perussarjan annosten välillä, perussarja annetaan loppuun samalla 10 mikrogramman annoksella.

6 kuukauden – 4 vuoden ikäiset lapset ja imeväiset, jotka ovat aikaisemmin saaneet COVID-19-rokotuksen perussarjan
Comirnaty LP.8.1 10 mikrogrammaa/annos injektioneste, dispersio injektoidaan lihakseen yksittäisenä annoksena.

Jos henkilö on aikaisemmin saanut COVID-19-rokotuksen, Comirnaty LP.8.1 annetaan vähintään 3 kuukautta viimeisimmän COVID-19-rokotuksen jälkeen.

6 kuukauden – 4 vuoden ikäiset lapset ja imeväiset, jotka ovat saaneet 1 tai 2 annosta 3 mikrogramman 3 annoksen perussarjasta
Lisäannoksia Comirnaty LP.8.1 10 mikrogrammaa/annos -valmistetta voidaan injektoida 3 annoksen perussarjan viimeistelemiseksi. Toinen annos voidaan antaa 3 viikkoa ensimmäisen annoksen jälkeen ja kolmas annos aikaisintaan 8 viikkoa toisen annoksen jälkeen (ks. kohdat 4.8 ja 5.1).

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

Vaihtokelpoisuus
Comirnaty LP.8.1 10 mikrogrammaa/annos -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.

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

Iäkkäät
Iäkkäiden vähintään 65-vuotiaiden henkilöiden annosta ei tarvitse muuttaa.

Antotapa
Comirnaty LP.8.1 injektioneste, dispersio, annetaan lihakseen (ks. kohta 6.6). Ei saa laimentaa ennen käyttöä.

Suositeltu antokohta on hartialihas.

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 rokotteen antamista.

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

Kerta-annosinjektiopullot
Comirnaty LP.8.1 -kerta-annosinjektiopullo sisältää yhden 0,3 ml:n annoksen rokotetta.

- Vedä yksi 0,3 ml:n Comirnaty LP.8.1 -annos.
- Hävitä injektiopullo ja mahdollinen yli jäänyt määrä.
- Älä yhdistä eri injektiopulloista yli jäänyttä rokotetta keskenään.

Moniannosinjektiopullot
Comirnaty LP.8.1 -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.

Esitäytetyt ruiskut
- Yksi esitäytetty Comirnaty LP.8.1 -kerta-annosruisku sisältää rokotetta yhden 0,3 ml:n annoksen.
- Kiinnitä ruiskuun neula, joka soveltuu injektioon lihakseen, ja anna ruiskun koko sisältö.

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
Turvallisuutta ja immunogeenisuutta on arvioitu rajallisella määrällä immuunipuutteisia henkilöitä, kuten immunosuppressiohoitoa saavilla (ks. kohdat 4.8 ja 5.1). Comirnaty LP.8.1 -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 LP.8.1 -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 LP.8.1 30 mikrogrammaa/annos injektioneste, dispersio voidaan antaa samanaikaisesti kausi-influenssarokotteen kanssa.

Vähintään 18-vuotiaille henkilöille Comirnaty LP.8.1 voidaan antaa samanaikaisesti pneumokokkikonjugaattirokotteen (PCV) kanssa.

Vähintään 18-vuotiaille henkilöille Comirnaty LP.8.1 voidaan antaa samanaikaisesti adjuvantoimattoman, rekombinanttiproteiinia sisältävän RSV (respiratory syncytial virus) -rokotteen kanssa.

Vähintään 65-vuotiaille henkilöille Comirnaty LP.8.1 voidaan antaa samanaikaisesti adjuvantoimattoman, rekombinanttiproteiinia sisältävän RSV-rokotteen ja korkea-annoksisen influenssarokotteen kanssa.

Injektoitavat rokotteet tulee antaa eri pistoskohtiin.

Samanaikaista Comirnaty LP.8.1 10 mikrogrammaa/annos injektioneste, dispersio -rokotteen antoa muiden rokotteiden kanssa ei ole tutkittu.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Comirnaty-valmisteen käytöstä raskaana oleville koehenkilöille on vain vähän kliinisistä tutkimuksista saatuja tietoja (alle 300 raskaudesta). Suuri määrä havainnointitietoa naisista, jotka saivat ensimmäisen käyttöön hyväksytyn Comirnaty-rokotteen, ei ole kuitenkaan osoittanut raskauden lopputuloksiin liittyvien haitallisten vaikutusten, kuten spontaanin keskenmenon tai vakavien synnynnäisten epämuodostumien, lisääntymistä. Eläinkokeet eivät osoita suoria tai epäsuoria haitallisia vaikutuksia raskauteen, alkio-/sikiökehitykseen, synnytykseen tai syntymänjälkeisen kehitykseen (ks. kohta 5.3). Muita rokotevariantteja koskevan saatavilla olevan tiedon perusteella Comirnaty LP.8.1 -rokotetta voi käyttää raskauden aikana.

Imetys

Tietoja Comirnaty LP.8.1 -rokotteen käytöstä imetyksen aikana ei ole vielä saatavilla.

Ei ole kuitenkaan odotettavissa vaikutuksia vastasyntyneisiin tai imeväisiin, sillä rokotteen systeeminen altistus rintaruokkivalle naiselle on merkityksetön. Havainnointitiedot ensimmäisen käyttöön hyväksytyn Comirnaty-rokotuksen saamisen jälkeen imettäneistä naisista eivät ole osoittaneet vastasyntyneisiin/imeväisiin kohdistuvaa haittavaikutusten riskiä. Comirnaty LP.8.1 -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 LP.8.1 -valmisteella ei ole haitallista vaikutusta tai on vain vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Jotkin kohdassa 4.8 mainituista vaikutuksista voivat kuitenkin väliaikaisesti vaikuttaa ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Comirnaty LP.8.1 -valmisteen turvallisuus pääteltiin aiempia Comirnaty-rokotteita koskevien turvallisuustietojen perusteella.

Ensimmäinen käyttöön hyväksytty Comirnaty-rokote
6–23 kuukauden ikäiset imeväiset – 3 mikrogramman perussarjan 3 annoksen jälkeen
Tutkimuksen 3 (faasi 2/3) analyysissä oli mukana 2 176 iältään 6–23 kuukautta vanhaa imeväistä (1 458 sai ensimmäistä käyttöön hyväksyttyä Comirnaty 3 mikrogrammaa -valmistetta ja 718 sai lumelääkettä).

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 mikrogramman perussarjan 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).

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 (ts. 5-vuotiaista alle 12-vuotiaisiin) lapset – 2 annoksen jälkeen
Tutkimuksessa 3 yhteensä 3 109 5–11-vuotiasta lasta sai vähintään yhden ensimmäisen käyttöön hyväksytyn Comirnaty 10 mikrogrammaa -rokoteannoksen ja yhteensä 1 538 5–11-vuotiasta lasta sai lumerokotteen. Tutkimuksen 3 analyysihetkellä, kun tiedonkeruun määräpäivä oli 20. toukokuuta 2022, yhteensä 2 206:ta (1 481 Comirnaty 10 mikrogrammaa -valmistetta saanutta ja 725 lumerokotteen saanutta) lasta oli seurattu vähintään 4 kuukautta toisen annoksen saamisen jälkeen lumelääkekontrolloidun sokkoutetun seurantajakson aikana. Tutkimukseen 3 kuuluva turvallisuuden arviointi on käynnissä.

Comirnaty-valmisteen yleinen turvallisuusprofiili 5–11-vuotiailla osallistujilla oli samankaltainen kuin vähintään 16-vuotiailla osallistujilla. Yleisimmät haittavaikutukset kaksi annosta saaneilla 5–11-vuotiailla lapsilla olivat injektiokohdan kipu (> 80 %), väsymys (> 50 %), päänsärky (> 30 %), injektiokohdan punoitus ja turvotus (≥ 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-vuotiasta koehenkilöä sai ainakin yhden ensimmäisen käyttöön hyväksytyn Comirnaty -rokoteannoksen 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.

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 ≥ 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 ≥ 4 kuukautta Comirnaty-tehosteannoksen saamisen jälkeen. Comirnaty-valmisteeseen liittyviä uusia haittavaikutuksia ei löydetty.

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

Vähintään 12-vuotiaat tutkittavat – myöhempien tehosteannosten jälkeen
Comirnaty-tehosteannoksen turvallisuus vähintään 12-vuotiailla tutkittavilla pääteltiin Comirnaty-tehosteannoksen saaneilla vähintään 18-vuotiailla tutkittavilla tehtyjen tutkimusten turvallisuustietojen perusteella.

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-vuotiasta 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.

Omikronia vastaan mukautettu Comirnaty
6–23 kuukauden ikäiset imeväiset – 2 annoksen jälkeen
Tutkimuksen 6 kahdessa ryhmässä (faasi 2/3, ryhmät 1 ja 2) 604 6–23 kuukauden ikäistä aiemmin COVID-19-virusta vastaan rokottamatonta osallistujaa sai 2 annosta Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mikrogrammaa -valmistetta. Osallistujien mediaaniseuranta-aika oli 8,5 kuukautta.

Yleisimmät haittavaikutukset 6–23 kuukauden ikäisillä osallistujilla olivat ruokahalun heikentyminen, uneliaisuus ja ärtyisyys (> 20 %) sekä aristus injektiokohdassa (> 10 %).

6–23 kuukauden ikäiset imeväiset – vähintään 3 annoksen jälkeen
Tutkimuksen 6 kolmessa ryhmässä (faasi 1) 95 6–23 kuukauden ikäistä osallistujaa sai vähintään 1 annoksen Comirnaty Original/Omicron BA.4/BA.5 -valmistetta 3 mikrogramman (n = 33), 6 mikrogramman (n = 29) tai 10 mikrogramman (n = 33) annoksina 0, 3 ja 11 viikon kohdalla. Osallistujien mediaaniseuranta-aika oli 13 kuukautta kolmannen annoksen jälkeen.

Yleisimmät haittavaikutukset osallistujilla, jotka saivat 10 mikrogramman 3 annoksen sarjan, olivat ärtyisyys (> 60 %), uneliaisuus (> 50 %), aristus injektiokohdassa ja ruokahalun heikentyminen (> 30 %), punoitus (> 20 %) sekä turvotus (> 10 %).

2–4-vuotiaat lapset – yksittäisen annoksen jälkeen
Tutkimuksen 6 kahdessa ryhmässä (faasi 2/3, ryhmät 4 ja 5) 688 2–4-vuotiasta aiemmin COVID-19-virusta vastaan rokottamatonta osallistujaa sai yksittäisen annoksen Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mikrogrammaa -valmistetta. Osallistujien mediaaniseuranta-aika oli 6,3 kuukautta.

Yleisimmät haittavaikutukset 2–4-vuotiailla osallistujilla olivat injektiokohdan kipu ja väsymys (> 20 %) sekä päänsärky (> 10 %).

5–11-vuotiaat lapset – yksittäisen annoksen jälkeen
Tutkimuksen 6 alaryhmässä (alatutkimus E, faasi 2/3) 310 5–11-vuotiasta aiemmin COVID-19-virusta vastaan rokottamatonta osallistujaa sai 1 annoksen Comirnaty Omicron XBB.1.5 -valmistetta. Osallistujien mediaaniseuranta-aika oli 6,4 kuukautta.

Yleisimmät haittavaikutukset osallistujilla olivat injektiokohdan kipu (> 40 %), väsymys, päänsärky ja lihaskipu (> 10 %).

5–11-vuotiaat lapset (ts. 5-vuotiaista alle 12-vuotiaisiin) – tehosteannoksen jälkeen (neljäs annos)
Tutkimuksen 6 (faasi 3) alaryhmässä 113 5–11-vuotiasta 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-vuotiasta osallistujaa, 313 18–55-vuotiasta tutkittavaa ja 306 vähintään 56-vuotiasta 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 nivelsärky (> 10 %).

Vähintään 12-vuotiaat osallistujat – Comirnaty Omicron XBB.1.5 -tehosteannoksen jälkeen (vähintään neljäs annos)
Tutkimuksen 13 (faasi 2/3) alaryhmässä 412 vähintään 12-vuotiasta osallistujaa, jotka olivat saaneet vähintään 3 annosta myyntyiluvallista COVID-19-mRNA-rokotetta, saivat Comirnaty Omicron XBB.1.5 -tehosteen (vähintään neljännen annoksen) 2,0–24,1 kuukautta kolmannen annoksen jälkeen. Comirnaty Omicron XBB.1.5 -tehosteen (vähintään neljännen annoksen) saaneiden osallistujien mediaaniseuranta-aika oli 6,3 kuukautta.

Comirnaty Omicron XBB.1.5 -rokotteen turvallisuusprofiili vastasi Comirnatyn yleistä turvallisuusprofiilia.

Vähintään 12-vuotiaat osallistujat – yksittäisen Comirnaty Omicron XBB.1.5 -annoksen jälkeen
Tutkimuksen 13 (faasi 2/3) alaryhmässä 311 vähintään 12-vuotiasta osallistujaa, jotka katsottiin lähtötilanteessa SARS-CoV-2-positiivisiksi ja aiemmin COVID-19-rokottamattomiksi, saivat 1 annoksen Comirnaty Omicron XBB.1.5 -rokotetta. Osallistujien mediaaniseuranta-aika oli 6,4 kuukautta.

Comirnaty Omicron XBB.1.5 -rokotteen turvallisuusprofiili vastasi Comirnatyn yleistä turvallisuusprofiilia. Yleisimmät haittavaikutukset osallistujilla olivat injektiokohdan kipu (> 50 %), väsymys (> 30 %), päänsärky (> 20 %), lihaskipu, ripuli, nivelsärky, vilunväristykset ja injektiokohdan turvotus (> 10 %).

Vähintään 12-vuotiaat osallistujat – yksittäisen Comirnaty Omicron JN.1 -annoksen jälkeen
Tutkimuksen 13 (faasi 2/3) alaryhmässä 216 vähintään 12-vuotiasta osallistujaa saivat 1 annoksen Comirnaty Omicron JN.1 -rokotetta ja osallistujien mediaaniseuranta-aika oli 6,3 kuukautta.

Comirnaty Omicron JN.1 -rokotteen turvallisuusprofiili vastasi Comirnatyn yleistä turvallisuusprofiilia. Yleisimmät haittavaikutukset osallistujilla olivat injektiokohdan kipu (> 60 %), väsymys (> 30 %), päänsärky (> 20 %), lihaskipu, vilunväristykset ja injektiokohdan turvotus (> 10 %).

Vähintään 18-vuotiaat osallistujat – yksittäisen Comirnaty Omicron KP.2 -annoksen jälkeen
Tutkimuksen 13 (faasi 2/3) alaryhmässä 102 vähintään 18-vuotiasta osallistujaa saivat 1 annoksen Comirnaty Omicron KP.2 -rokotetta ja osallistujien mediaaniseuranta-aika oli 6,3 kuukautta.

Comirnaty Omicron KP.2 -rokotteen turvallisuusprofiili vastasi Comirnatyn yleistä turvallisuusprofiilia. Yleisimmät haittavaikutukset osallistujilla olivat injektiokohdan kipu (> 50 %), väsymys (> 40 %), päänsärky ja lihaskipu (> 20 %).

Taulukko vähintään 6 kuukauden ikäisillä esiintyneistä haittavaikutuksista Comirnaty-valmisteen kliinisten tutkimusten ja Comirnaty-valmisteen myyntiintulon jälkeisen kokemuksen perusteella
Kliinisissä tutkimuksissa ja myyntiintulon jälkeisistä kokemuksista havaitut haittavaikutukset on lueteltu alla seuraavien esiintymistiheysluokkien mukaisesti: Hyvin yleinen (≥ 1/10), Yleinen (≥ 1/100, < 1/10), Melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100), Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000), Hyvin harvinainen (< 1/10 000), Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Taulukko 2. Vähintään 6 kuukauden ikäisillä esiintyneet haittavaikutukset Comirnaty-valmisteen kliinisissä tutkimuksissa ja Comirnaty-valmisteen myyntiintulon jälkeisessä kokemuksessa

Elinjärjestelmä-luokka	**Esiintymistiheys**	**Haittavaikutus**
Veri ja imukudos	Yleinen	Lymfadenopatia[a]
Immuuni-järjestelmä	Melko harvinainen	Yliherkkyysreaktiot (esim. ihottuma[b], kutina, nokkosihottuma[c], angioödeema[c])
	Tuntematon	Anafylaksia
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Melko harvinainen	Ruokahalun heikentyminen[d]
Psyykkiset häiriöt	Hyvin yleinen	Ärtyisyys[e]
	Melko harvinainen	Unettomuus
Hermosto	Hyvin yleinen	Päänsärky, uneliaisuus[e]
	Melko harvinainen	Heitehuimaus[g]; letargia
	Harvinainen	Akuutti perifeerinen kasvohalvaus[f]
	Tuntematon	Parestesia[g]; hypestesia[g]
Sydän	Hyvin harvinainen	Sydänlihastulehdus[g]; sydänpussitulehdus[g]
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Ripuli[g]
	Yleinen	Pahoinvointi, oksentelu[g,m]
Iho ja ihonalainen kudos	Melko harvinainen	Liikahikoilu, yöhikoilu
	Tuntematon	Erythema multiforme[g]

Luusto, lihakset ja sidekudos	Hyvin yleinen	Nivelsärky, lihaskipu
	Melko harvinainen	Raajakipu[h]
Sukupuolielimet ja rinnat	Tuntematon	Runsas kuukautisvuoto[l]
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Kipu injektiokohdassa[h], aristus injektiokohdassa[e], väsymys, vilunväristykset, kuume[i], injektiokohdan turvotus
	Yleinen	Injektiokohdan punoitus[k]
	Melko harvinainen	Voimattomuus, huonovointisuus, injektiokohdan kutina
	Tuntematon	Rokotetun raajan voimakas turvotus[g], kasvojen turvotus[j]

a. 5-vuotiailla ja sitä vanhemmilla tutkittavilla lymfadenopatian esiintymistiheyden raportoitiin olevan suurempi tehosteannoksen jälkeen (≤ 2,8 %) kuin ensimmäisten rokoteannosten jälkeen (≤ 0,9 %).
b. Ihottuman esiintymistiheysluokka oli 6–23 kuukauden ikäisillä tutkittavilla yleinen.
c. Nokkosihottuman ja angioödeeman esiintymistiheysluokka oli harvinainen.
d. Ruokahalun heikentymisen esiintymistiheysluokka oli 6–23 kuukauden ikäisillä tutkittavilla hyvin yleinen.
e. Ärtyisyys, aristus injektiokohdassa ja uneliaisuus koskevat 6–23 kuukauden ikäisiä tutkittavia.
f. 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.
g. Haittavaikutus määritetty myyntiintulon jälkeen.
h. Koskee käsivartta, johon rokote annettiin.
i. Kuumeen esiintymistiheys oli suurempi 2. annoksen kuin 1. annoksen jälkeen.
j. Markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu kasvojen turvotusta rokotteen saaneilla henkilöillä, joille on aiemmin annettu ihonalaisia täyteaineinjektioita.
k. Injektiokohdan punoituksen esiintymistiheys oli suurempi (hyvin yleinen) 6 kuukauden – 11 vuoden ikäisillä tutkittavilla ja immuunipuutteisilla, vähintään 2-vuotiailla tutkittavilla.
l. Useimmat tapaukset eivät ole olleet vakavia, ja ne ovat olleet ohimeneviä.
m. Oksentelun esiintymistiheysluokka oli hyvin yleinen raskaana olevilla 18 vuotta täyttäneillä naisilla sekä immuunipuutteisilla 2–18-vuotiailla tutkittavilla.

Erityisryhmät

Raskaana oleville koehenkilöille syntyneet imeväiset – 2 annoksen jälkeen

Lumekontrolloidussa vaiheen 2/3 tutkimuksessa C4591015 (Tutkimus 9) arvioitiin yhteensä 346 raskaana olevaa koehenkilöä, jotka saivat joko Comirnaty-valmistetta (n = 173) tai lumelääkettä (n = 173). Imeväisiä (Comirnaty n = 167 tai lumelääke n = 168) arvioitiin enintään 6 kuukauden ajan. Äidille annetusta Comirnaty-rokotteesta johtuvia turvallisuuteen liittyviä huolenaiheita ei havaittu.

Immuunipuutteiset koehenkilöt (aikuiset ja lapset)

Tutkimuksessa C4591024 (Tutkimus 10) annettiin Comirnaty-valmistetta yhteensä 124 immuunipuutteiselle koehenkilölle, jotka olivat iältään vähintään 2 vuotta (ks. kohta 5.1).

Turvallisuus muiden rokotteiden samanaikaisen annon yhteydessä

Samanaikainen anto kausi-influenssarokotteen kanssa

Tutkimuksessa 8, joka oli vaiheen 3 tutkimus, 18–64-vuotiaita potilaita, jotka saivat Comirnaty-rokotteen samanaikaisesti inaktivoidun nelivalentin kausi-influenssarokotteen kanssa ja 1 kuukauden kuluttua lumerokotteen, verrattiin osallistujiin, jotka saivat inaktivoidun influenssarokotteen samanaikaisesti lumerokotteen kanssa ja 1 kuukauden kuluttua pelkän Comirnaty-rokotteen (molemmissa ryhmissä n = 553–564 osallistujaa).

Samanaikainen anto pneumokokkikonjugaattirokotteen kanssa

Tutkimuksessa 11 (B7471026), joka oli vaiheen 3 tutkimus, vähintään 65-vuotiaita potilaita, jotka saivat Comirnaty-tehosteannoksen samanaikaisesti 20-valenttisen pneumokokkikonjugaattirokotteen (20vPNC) kanssa (n = 187), verrattiin pelkän Comirnaty-rokotteen saaneisiin osallistujiin (n = 185).

Samanaikainen anto adjuvantoimattoman, rekombinanttiproteiinia sisältävän RSV-rokotteen kanssa tai adjuvantoimattoman, rekombinanttiproteiinia sisältävän RSV-rokotteen ja korkea-annoksisen influenssarokotteen kanssa
Tutkimuksessa 12 (C5481001), joka oli vaiheen 1/2 tutkimus, vähintään 65-vuotiaita potilaita, jotka saivat samanaikaisesti Comirnaty Original/Omicron BA.4-5- ja RSV-rokotteen toiseen olkavarteen ja korkea-annoksisen nelivalentin influenssarokotteen (n = 158) tai lumerokotteen (n = 157) toiseen olkavarteen, verrattiin osallistujiin, jotka saivat yksittäiset rokotteet lumerokotteen kanssa.

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 lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
FI-00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Suositeltua suurempien Comirnaty-annosten antoa on raportoitu kliinisissä tutkimuksissa ja myyntiluvan myöntämisen jälkeen. 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 keskiheliksissä. 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 6–23 kuukauden ikäisillä osallistujilla – kahden Comirnaty Omicron XBB.1.5 -annoksen jälkeen aiemmin rokottamattomilla henkilöillä

Tutkimuksen 6 alaryhmän analyysissä 367:ää 6–23 kuukauden ikäistä osallistujaa, jotka saivat 2 annosta Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mikrogrammaa -valmistetta, verrattiin 234:ään 6–23 kuukauden ikäiseen osallistujaan, jotka saivat kolme 3 mikrogramman Comirnaty Omicron XBB.1.5 -annosta. 6–23 kuukauden ikäisistä osallistujista, jotka saivat 2 annosta Comirnaty 10 mikrogrammaa -valmistetta, ja 6–23 kuukauden ikäisistä osallistujista, jotka saivat 3 annosta Comirnaty 3 mikrogrammaa -valmistetta, 64,6 % ja vastaavasti 64,5 % oli SARS-CoV-2-positiivisia lähtötilanteessa.

Ensisijaisissa immunobridging-analyyseissä verrattiin geometrisiä keskitittereitä (käyttämällä GMR-suhdetta) ja serovasteen prosenttiosuuksia osallistujilla, jotka saivat kaksi 10 mikrogramman annosta, ja osallistujilla, jotka saivat kolme 3 mikrogramman annosta. Immunobridging-kriteerit täyttyivät sekä GMR:n että serovasteen prosenttiosuuksien osalta (taulukko 3).

Taulukko 3. Geometristen keskiarvojen suhde ja serovasteen saaneiden osallistujien prosenttiosuuksien erot – tutkimuksen 6 alatutkimus A, faasi 2/3, ryhmän 1 osallistujat (1 kuukausi annoksen 2 jälkeen) vs. ryhmän 3 osallistujat (1 kuukausi annoksen 3 jälkeen) – arviointikelpoinen immunogeenisuuspopulaatio

	Tutkimus 6, alaryhmä A, ryhmä 1 6–23 kuukauden ikäiset Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 10 mikrogrammaa		**Tutkimus 6, alaryhmä A, ryhmä 3 6–23 kuukauden ikäiset Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 3 mikrogrammaa**		**Tutkimus 6, alaryhmä A 6–23 kuukauden ikäiset Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 10 mikrogrammaa / 3 mikrogrammaa**	
SARS-CoV-2-neutralointimääritys Omicron XBB.1.5 – NT50 (titteri)[a]	**n[b]**	**GMT[c] (95 % CI[c])**	**n[b]**	**GMT[c] (95 % CI[c])**	**GMR[d] (95 % CI[d])**	
Geometrinen keskiarvo, 50 % neutraloiva titteri (GMT)	367	8 831,8 (7 785,3; 10 018,9)	234	6 026,8 (5 192,4; 6 995,2)	1,51 (1,25; 1,82)[e]	
Serovasteprosentti (%) 50 % neutraloivalle titterille	**N[f]**	**n[g] (%) (95 % CI[h])**	**N[f]**	**n[g] (%) (95 % CI[h])**	**Ero %[i]**	**(95 % CI[j])**
	352	335 (95,2) (92,4; 97,2)	224	211 (94,2) (90,3; 96,9)	1,28	(-2,69; 5,26)[k]

Lyhenteet: GMR = geometristen keskiarvojen suhde; GMT = geometrinen keskititteri; LLOQ = alempi määritysraja; 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 saatu määritystulos ≥ 4 × LLOQ määriteltiin serovasteeksi.

a. SARS-CoV-2 NT50 määritettiin käyttämällä validoitua 384-kuoppaista määritysalustaa (Omicron-alavariantti XBB.1.5).
b. n = Niiden osallistujien lukumäärä, joilta oli saatavilla päteviä ja varmoja määritystuloksia tietyssä määrityksessä annettuna näytteenoton ajankohtana.
c. GMT-arvot ja kaksisuuntaiset 95 %:n luottamusvälit laskettiin korottamalla potenssiin titterien logaritmikeskiarvot ja vastaavat luottamusvälit (perustuu Studentin t-jakaumaan). LLOQ:n alapuolelle jäävien määritystulosten arvoksi määritettiin 0,5 × LLOQ.
d. GMR-arvot ja kaksisuuntaiset 95 %:n luottamusvälit laskettiin korottamalla potenssiin määrityksen LS-keskiarvojen (ryhmä 1 – ryhmä 3) ja vastaavien luottamusvälien ero perustuen lineaariseen regressiomalliin,

jossa kovariaatteina ovat lähtötilanteen logaritmitransformoidut neutraloivat titterit, lähtötilanteen jälkeinen infektiostatus ja rokoteryhmä.

e. Samanveroisuus GMR:n perusteella todetaan, jos kaksisuuntaisen 95 %:n luottamusvälin alaraja on > 0,67 ja GMR:n piste-estimaatti on ≥ 0,8.
f. N = Niiden osallistujien lukumäärä, joilta oli saatavilla päteviä ja varmoja määritystuloksia tietyssä määrityksessä sekä ennen rokotusta että annettuna näytteenoton ajankohtana. Tätä arvoa käytettiin nimittäjänä prosenttiosuuslaskuissa.
g. n = Niiden osallistujien lukumäärä, joilla on serovaste tietyssä määrityksessä annettuna näytteenoton ajankohtana.
h. Eksakti kaksisuuntainen 95 %:n luottamusväli, joka perustuu Clopper-Pearsonin menetelmään.
i. Osuuksien mukautettu ero, joka perustuu Miettisen ja Nurmisen menetelmään, ositettu lähtötilanteen neutraloivan titterin kategorian mukaan (< mediaani, ≥ mediaani), ilmaistaan prosenttilukuna (ryhmä 1 – ryhmä 3). Lähtötilanteen neutraloivien tittereiden mediaani laskettiin perustuen yhdistettyihin tietoihin kahdessa kaikki osallistujat kattavassa vertailuryhmässä.
j. Kaksisuuntainen 95 %:n luottamusväli, joka perustuu Miettisen ja Nurmisen menetelmällä lasketulle osuuksien erolle, ositettu lähtötilanteen neutraloivan titterin kategorian mukaan (< mediaani, ≥ mediaani), ilmaistaan prosenttilukuna.
k. Samanveroisuus serovasteen saaneiden prosenttiosuuksien eron perusteella todetaan, jos serovasteen saaneiden osallistujien prosenttiosuuksien eron kaksisuuntaisen 95 %:n luottamusvälin alaraja on > -10 %.

Immunogeenisuus 6–23 kuukauden ikäisillä osallistujilla – kolmen Comirnaty- ja Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -annoksen jälkeen aiemmin rokottamattomilla henkilöillä
Tutkimuksen 6 (faasi 1) analyysissä 57 6–23 kuukauden ikäistä osallistujaa, jotka kuuluivat arviointikelpoiseen immunogeenisuuspopulaatioon, sai 3 annoksen sarjan Comirnaty Original/Omicron BA.4/BA.5 -valmistetta 3 mikrogramman (n = 20), 6 mikrogramman (n = 19) tai 10 mikrogramman (n = 18) annoksina 0, 3 ja 11 viikon kohdalla. Näiden ryhmien alkuperäisen 3 annoksen sarjan jälkeen saatuja immunogeenisuustietoja verrattiin kuvailevasti referenssikannan ja Omicron BA.4:n/BA.5:n osalta aiempaan vertailuryhmään, jossa 6 kuukauden – 4 vuoden ikäiset osallistujat saivat 3 annosta Comirnaty Original -valmistetta, 3 mikrogramman monovalenttia vastaavalla aikataululla.

Arviointikelpoiseen immunogeenisuuspopulaatioon kuuluneilla osallistujilla havaitut GMT-arvot Omicron BA.4:n/BA.5:n ja referenssikannan suhteen olivat yleisesti samankaltaiset 3 mikrogramman, 6 mikrogramman ja 10 mikrogramman ryhmissä 1 kuukausi annoksen 2 jälkeen ja 1 kuukausi annoksen 3 jälkeen. Serovasteen saaneiden osallistujien prosenttiosuudet olivat suuret (≥ 92,9 % Omicron BA.4:n/BA.5:n ja referenssikannan osalta) 3 mikrogramman, 6 mikrogramman ja 10 mikrogramman ryhmissä. Serovasteen saaneiden prosenttiosuudet suurenivat annoksen myötä, ja suurimmat prosenttiosuudet havaittiin 6 mikrogramman ja 10 mikrogramman ryhmissä.

Immunogeenisuus 2–4-vuotiailla osallistujilla – yksittäisen Comirnaty Omicron XBB.1.5 -annoksen jälkeen aiemmin rokottamattomilla henkilöillä
Tutkimuksen 6 alaryhmän analyysissä 470:tä 2–4-vuotiasta osallistujaa, jotka saivat yksittäisen 10 mikrogramman Comirnaty Omicron XBB.1.5 -annoksen, verrattiin 234:ään 6–23 kuukauden ikäiseen osallistujaan, joilla ei ollut todisteita SARS-CoV-2-infektiosta ja jotka saivat kolme 3 mikrogramman Comirnaty Omicron XBB.1.5 -annosta. 2–4-vuotiaista osallistujista, jotka saivat yksittäisen 10 mikrogramman Comirnaty-annoksen, ja 6–23 kuukauden ikäisistä osallistujista, jotka saivat kolme 3 mikrogramman Comirnaty-annosta, 93,4 % ja vastaavasti 64,5 % oli SARS-CoV-2-positiivisia lähtötilanteessa.

Ensisijaisissa immunobridging-analyyseissä verrattiin geometrisiä keskitittereitä (käyttämällä GMR-suhdetta) ja serovasteen prosenttiosuuksia 2–4-vuotiailla osallistujilla, jotka saivat yksittäisen 10 mikrogramman annoksen, ja 6–23 kuukauden ikäisillä osallistujilla, joilla ei ollut todisteita SARS-CoV-2-infektiosta ja jotka saivat kolme 3 mikrogramman annosta. Immunobridging-kriteerit täyttyivät GMR:n osalta, mutta serovasteen prosenttiosuuksien (SRR) tilastollinen kriteeri ei marginaalisesti täyttynyt. Serovasteen saaneiden osallistujien prosenttiosuuksien eron kaksisuuntaisen 95 %:n luottamusvälin alaraja on < -10 % (-11,92) (taulukko 4).

Taulukko 4. Geometristen keskiarvojen suhde ja serovasteen saaneiden osallistujien prosenttiosuuksien erot – tutkimuksen 6 alatutkimus A, faasi 2/3, ryhmän 4 osallistujat (1 kuukausi annoksen 1 jälkeen) vs. ryhmän 3 osallistujat (1 kuukausi annoksen 3 jälkeen) – arviointikelpoinen immunogeenisuuspopulaatio

	Tutkimus 6, alaryhmä A, ryhmä 4 2–4-vuotiaat Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 10 mikrogrammaa		**Tutkimus 6, alaryhmä A, ryhmä 3 6–23 kuukauden ikäiset Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 3 mikrogrammaa**		**Tutkimus 6, alaryhmä A 2–4-vuotiaat Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 10 mikrogrammaa / 6 kuukauden – 2 vuoden ikäiset Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 3 mikrogrammaa**	
SARS-CoV-2-neutralointimääritys Omicron XBB.1.5 – NT50 (titteri)[a]	**n[b]**	**GMT[c] (95 % CI[c])**	**n[b]**	**GMT[c] (95 % CI[c])**	**GMR[d] (95 % CI[d])**	
Geometrinen keskiarvo, 50 % neutraloiva titteri (GMT)	470	6 620,0 (5 802,8; 7 552,3)	53	5 895,4 (4 671,2; 7 440,5)	1,12 (0,86; 1,47)[e]	
Serovasteprosentti (%) 50 % neutraloivalle titterille	**N[f]**	**n[g] (%) (95 % CI[h])**	**N[f]**	**n[g] (%) (95 % CI[h])**	**Ero %[i]**	**(95 % CI[j])**
	458	417 (91,0) (88,1; 93,5)	53	53 (100,0) (93,3; 100,0)	-8,95	(-11,92; -2,12)[k]

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

Huomautus: Ryhmän 3 osallistujien kriteereiksi sille, että osallistujalla ei ollut todisteita aiemmasta SARS-CoV-2-infektiosta 1 kuukausi annoksen 3 jälkeen, määritettiin, että osallistujalla oli negatiivinen N-proteiiniin sitoutuva vasta-aine [seerumi] annokseen 1 liittyvällä käynnillä ja käynnillä 1 kuukausi annoksen 3 jälkeen ja negatiivinen NAAT-tulos [nenänielunäyte] annokseen 1, annokseen 2 ja annokseen 3 liittyvillä käynneillä ja kaikilla aikataulun ulkopuolisilla käynneillä, jotka järjestettiin ennen verinäytteenottoa 1 kuukausi annoksen 3 jälkeen, ja että osallistuja ei ollut sairastanut COVID-19:ää.

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

a. SARS-CoV-2 NT50 määritettiin käyttämällä validoitua 384-kuoppaista määritysalustaa (Omicron-alavariantti XBB.1.5).
b. n = Niiden osallistujien lukumäärä, joilta oli saatavilla päteviä ja varmoja määritystuloksia tietyssä määrityksessä annettuna näytteenoton ajankohtana.
c. GMT-arvot ja kaksisuuntaiset 95 %:n luottamusvälit laskettiin korottamalla potenssiin titterien logaritmikeskiarvot ja vastaavat luottamusvälit (perustuu Studentin t-jakaumaan). LLOQ:n alapuolelle jäävien määritystulosten arvoksi määritettiin 0,5 × LLOQ.
d. GMR-arvot ja kaksisuuntaiset 95 %:n luottamusvälit laskettiin korottamalla potenssiin titterien logaritmien keskierot (ryhmä 4: 2–4-vuotiaat – ryhmä 3: 6–23 kuukauden ikäiset) ja vastaavat luottamusvälit (perustuu Studentin t-jakaumaan).
e. Samanveroisuus GMR:n perusteella todetaan, jos kaksisuuntaisen 95 %:n luottamusvälin alaraja on > 0,67 ja GMR:n piste-estimaatti on ≥ 0,8.
f. N = Niiden osallistujien lukumäärä, joilta oli saatavilla päteviä ja varmoja määritystuloksia tietyssä määrityksessä sekä ennen rokotusta että annettuna näytteenoton ajankohtana. Tätä arvoa käytettiin nimittäjänä prosenttiosuuslaskuissa.
g. n = Niiden osallistujien lukumäärä, joilla on serovaste tietyssä määrityksessä annettuna näytteenoton ajankohtana.
h. Eksakti kaksisuuntainen 95 %:n luottamusväli, joka perustuu Clopper-Pearsonin menetelmään.
i. Osuuksien ero, joka ilmaistaan prosenttilukuna (ryhmä 4: 2–4-vuotiaat – ryhmä 3: 6–23 kuukauden ikäiset).
j. Kaksisuuntainen 95 %:n luottamusväli, joka perustuu Miettisen ja Nurmisen menetelmällä lasketulle osuuksien erolle, ilmaistaan prosenttilukuna.
k. Samanveroisuus serovasteen saaneiden prosenttiosuuksien eron perusteella todetaan, jos serovasteen saaneiden osallistujien prosenttiosuuksien eron kaksisuuntaisen 95 %:n luottamusvälin alaraja on > -10 %.

Immunogeenisuus 5–11-vuotiailla osallistujilla – yksittäisen Comirnaty Omicron XBB.1.5 -annoksen jälkeen

Tutkimuksen 6 alaryhmän analyysissä 302:ta osallistujaa, jotka saivat yksittäisen 10 mikrogramman Comirnaty XBB.1.5 -annoksen ja jotka olivat aiemmin COVID-19-rokottamattomia 5–11-vuotiaita, verrattiin aiemmin COVID-19-rokotettuihin 12–82-vuotiaisiin osallistujiin, jotka saivat yksittäisen 30 mikrogramman Comirnaty XBB.1.5 -annoksen tutkimuksen 13 alatutkimuksen A alaryhmässä. Aiemmin COVID-19-rokottamattomista 5–11-vuotiaista osallistujista, jotka saivat yksittäisen Comirnaty 10 mikrogrammaa -annoksen, ja aiemmin COVID-19-rokotetuista 12–82-vuotiaista osallistujista, jotka saivat yksittäisen 30 mikrogramman Comirnaty-annoksen, 98,9 % ja vastaavasti 99,3 % oli SARS-CoV-2-positiivisia lähtötilanteessa.

Ensisijaisissa immunobridging-analyyseissä verrattiin geometrisiä keskitittereitä (käyttämällä GMR-suhdetta) ja serovasteen (määritelty ≥ 4-kertaistumiseksi lähtötilanteesta) prosenttiosuuksia aiemmin rokottamattomilla 5–11-vuotiailla osallistujilla ja aiemmin COVID-19-rokotetuilla yli 12-vuotiailla osallistujilla. Immunobridging-kriteerit täyttyivät sekä GMR:n että serovasteen prosenttiosuuksien osalta (taulukko 5).

Taulukko 5. Geometristen keskiarvojen suhde ja serovasteen saaneiden osallistujien prosenttiosuuksien erot – tutkimuksen 6 alatutkimuksen E vs. tutkimuksen 13 alatutkimuksen A osallistujat 1 kuukausi tutkimusrokotuksen jälkeen – arviointikelpoinen immunogeenisuuspopulaatio

	Tutkimus 6, alaryhmä E 5–11-vuotiaat Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 10 mikrogrammaa		**Tutkimus 13, alaryhmä A ≥ 12-vuotiaat Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 30 mikrogrammaa**		**Tutkimus 6, alaryhmä E 5–11-vuotiaat Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 10 mikrogrammaa / tutkimus 13, alaryhmä A ≥ 12-vuotiaat Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 30 mikrogrammaa**	
SARS-CoV-2-neutralointimääritys Omicron XBB.1.5 – NT50 (titteri)[a]	**n[b]**	**GMT[c] (95 % CI[c])**	**n[b]**	**GMT[c] (95 % CI[c])**	**GMR[d] (95 % CI[d])**	
Geometrinen keskiarvo, 50 % neutraloiva titteri (GMT)	285	5 930,5 (5 283,8; 6 656,4)	302	4 006,4 (3 438,3; 4 668,4)	1,81 (1,51; 2,16)[e]	
Serovasteprosentti 50 % neutraloivalle titterille	**N[f]**	**n[g] (%) (95 % CI[h])**	**N[f]**	**n[g] (%) (95 % CI[h])**	**Ero %[i]**	**(95 % CI[j])**
	285	253 (88,8) (84,5; 92,2)	300	231 (77,0) (71,8; 81,6)	8,97	(3,91; 14,02)[k]

Lyhenteet: GMR = geometristen keskiarvojen suhde; GMT = geometrinen keskititteri; LLOQ = alempi määritysraja; 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 saatu määritystulos ≥ 4 × LLOQ määriteltiin serovasteeksi.

a. SARS-CoV-2 NT50 määritettiin käyttämällä validoitua 384-kuoppaista määritysalustaa (Omicron-alavariantti XBB.1.5).
b. n = Niiden osallistujien lukumäärä, joilta oli saatavilla päteviä ja varmoja määritystuloksia tietyssä määrityksessä annettuna näytteenoton ajankohtana.
c. GMT-arvot ja kaksisuuntaiset 95 %:n luottamusvälit laskettiin korottamalla potenssiin titterien logaritmikeskiarvot ja vastaavat luottamusvälit (perustuu Studentin t-jakaumaan). LLOQ:n alapuolelle jäävien määritystulosten arvoksi määritettiin 0,5 × LLOQ.
d. GMR-arvot ja kaksisuuntaiset 95 %:n luottamusvälit laskettiin korottamalla potenssiin määrityksen LS-keskiarvojen (tutkimus 6, 5–11-vuotiaat – tutkimus 13, yli 12-vuotiaat) ja vastaavien luottamusvälien ero

perustuen lineaariseen regressiomalliin, jossa kovariaatteina ovat lähtötilanteen logaritmitransformoidut neutraloivat titterit, lähtötilanteen jälkeinen infektiostatus ja rokoteryhmä.

e. Vertailukelpoisuus (immunobridging) todetaan, jos kaksisuuntaisen 95 %:n luottamusvälin alaraja GMR:n osalta on yli 0,67 ja GMR:n piste-estimaatti on ≥ 0,8.
f. N = Niiden osallistujien lukumäärä, joilta oli saatavilla päteviä ja varmoja määritystuloksia tietyssä määrityksessä sekä ennen rokotusta että annettuna näytteenoton ajankohtana. Tätä arvoa käytettiin nimittäjänä prosenttiosuuslaskuissa.
g. n = Niiden osallistujien lukumäärä, joilla on serovaste tietyssä määrityksessä annettuna näytteenoton ajankohtana.
h. Eksakti kaksisuuntainen 95 %:n luottamusväli, joka perustuu Clopper-Pearsonin menetelmään.
i. Osuuksien mukautettu ero, joka perustuu Miettisen ja Nurmisen menetelmään, ositettu lähtötilanteen neutraloivan titterin kategorian mukaan (< mediaani, ≥ mediaani), ilmaistaan prosenttilukuna (tutkimus 6, 5–11-vuotiaat – tutkimus 13, yli 12-vuotiaat). Lähtötilanteen neutraloivien tittereiden mediaani laskettiin perustuen yhdistettyihin tietoihin kahdessa vertailuryhmässä.
j. Kaksisuuntainen 95 %:n luottamusväli, joka perustuu Miettisen ja Nurmisen menetelmällä lasketulle osuuksien erolle, ositettu lähtötilanteen neutraloivan titterin kategorian mukaan (< mediaani, ≥ mediaani), ilmaistaan prosenttilukuna.
k. Vertailukelpoisuus (immunobridging) todetaan, jos serovasteen saaneiden osallistujien prosenttiosuuksien mukautetun eron kaksisuuntaisen 95 %:n luottamusvälin alaraja on yli -10 %.

Immunogeenisuus 5–11-vuotiailla osallistujilla (ts. 5-vuotiailla – alle 12-vuotiailla) tehosteannoksen (neljäs annos) jälkeen Comirnaty- ja Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -rokotuksella
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 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -tehosteannoksen (neljännen annoksen) saamisesta sai aikaan yleisesti samanlaiset Omicron BA.4/BA.5-spesifiset neutraloivat titterit verrattuna tittereihin vertailuryhmässä, joka sai kolme Comirnaty-annosta. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 sai myös aikaan samanlaisia referenssikantaspesifisiä tittereitä vertailuryhmän tittereihin verrattuna.

Rokotteen immunogeenisuustulokset tehosteannoksen jälkeen 5–11-vuotiailla osallistujilla esitetään taulukossa 6.

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

SARS-CoV-2-neutralointimääritys	Näytteenoton 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)
Referenssikanta - 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 = geometristen 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 määritystuloksia valituille määrityksille annettuna ajankohtana.
c. GMT-arvot ja kaksisuuntaiset 95 %:n luottamusvälit laskettiin korottamalla potenssiin titterien logaritmikeskiarvot ja vastaavat luottamusvälit (perustuu Studentin t-jakaumaan). LLOQ:n alapuolelle jäävien määritystulosten arvoksi määritettiin 0,5 × LLOQ.
d. GMT-arvot ja kaksisuuntaiset luottamusvälit laskettiin korottamalla potenssiin määrityksen 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 määritysalustaa (alkuperäinen kanta [USA WA1/2020, eristetty tammikuussa 2020] ja Omicron B.1.1.529 -alavariantti BA.4/BA.5).

Immunogeenisuus aiemmin rokottamattomilla vähintään 12-vuotiailla osallistujilla – yksittäisen Comirnaty Omicron XBB.1.5 -annoksen jälkeen

Tutkimuksen 13 alaryhmän analyysissä 302:ta aiemmin rokottamatonta vähintään 12-vuotiasta osallistujaa, jotka katsottiin lähtötilanteessa SARS-CoV-2-positiivisiksi ja jotka saivat 1 annoksen Comirnaty Omicron XBB.1.5 -rokotetta, verrattiin osallistujiin, jotka saivat Comirnaty Omicron XBB.1.5 -rokotteen saatuaan aiemmin vähintään 3 annosta COVID-19-mRNA-rokotetta. Aiemmin rokottamattoman arviointikelpoisen immunogeenisuuspopulaation mediaani-ikä oli 36,0 vuotta, ja populaatiosta 62,6 % oli valkoihoisia ja 50,7 % espanjalaistaustaisia/latinalaisamerikkalaisia osallistujia. Aiemmin rokotetun arviointikelpoisen immunogeenisuuspopulaation (n = 296) mediaani-ikä oli 55 vuotta, ja populaatiosta 79,4 % oli valkoihoisia ja 18,6 % espanjalaistaustaisia/latinalaisamerikkalaisia.

Omicron XBB.1.5 -spesifiset neutraloivat titterit lisääntyivät lähtötilanteesta 1 kuukausi tutkimusrokotuksen jälkeen tehtyihin analyyseihin, ja arvo oli suurempi osallistujilla, jotka saivat Comirnaty Omicron XBB.1.5 -rokotteen yksittäisenä annoksena, verrattuna osallistujiin, jotka saivat Comirnaty Omicron XBB.1.5 -rokotteen saatuaan vähintään 3 annosta COVID-19-mRNA-rokotetta. Samanveroisuuden kriteeri täyttyi Omicron XBB.1.5 -spesifisten neutraloivien titterien geometristen keskiarvojen suhteen (GMR) osalta ja XBB.1.5-kannan serovasteen eron osalta aiemmin rokottamattomilla osallistujilla verrattuna osallistujiin, jotka saivat Comirnaty Omicron XBB.1.5 -rokotteen saatuaan aiemmin vähintään 3 annosta COVID-19-mRNA-rokotetta (taulukko 7).

Taulukko 7. Geometristen keskiarvojen suhde ja serovasteen saaneiden osallistujien prosenttiosuuksien erot – tutkimus 13 aiemmin rokottamattomat ja aiemmin rokotettujen alaryhmä – arviointikelpoinen immunogeenisuuspopulaatio

		Rokoteryhmä (määrätty)				Ryhmien vertailu	
		Aiemmin rokottamaton Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 mikrogrammaa		Aiemmin rokotettu Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 mikrogrammaa		Aiemmin rokottamaton Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 mikrogrammaa / Aiemmin rokotettu Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 mikrogrammmaa	
SARS-CoV-2-neutralointimääritys Omicron XBB.1.5 – NT50 (titteri)[e]	**Näytteenoton ajankohta[a]**	**n[b]**	**GMT[c] (95 % CI[c])**	**n[b]**	**GMT[c] (95 % CI[c])**	**GMR[d] (95 % CI[d])**	
Geometrinen keskiarvo, 50 % neutraloiva titteri (GMT)	1 kuukausi	299	4 373,4 (3 757,1; 5 090,9)	296	2 915,7 (2 462,4; 3 452,5)	1,93 (1,52; 2,44)[f]	
	Näytteenoton ajankohta[a]	**N[g]**	**n[h] (%) (95 % CI[i])**	**N[g]**	**n[h] (%) (95 % CI[i])**	**Ero %[j]**	**(95 % CI[k])**
Serovasteprosentti (%) 50 % neutraloivalle titterille	1 kuukausi	298	253 (84,9) (80,3; 88,8)	295	218 (73,9) (68,5; 78,8)	7,31	(1,34; 13,28)[l]

Lyhenteet: CI = luottamusväli; GMR = geometristen keskiarvojen suhde; GMT = geometrinen keskititteri; LLOQ = alempi määritysraja; 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, joilta oli saatavilla päteviä ja varmoja määritystuloksia tietyssä määrityksessä sekä ajankohtana ennen rokotusta että annettuna näytteenoton ajankohtana.
c. GMT-arvot ja kaksisuuntaiset 95 %:n luottamusvälit laskettiin korottamalla potenssiin titterien logaritmikeskiarvot ja vastaavat luottamusvälit (perustuu Studentin t-jakaumaan). LLOQ:n alapuolelle jäävien määritystulosten arvoksi määritettiin 0,5 × LLOQ.
d. GMR-arvot ja vastaavat kaksisuuntaiset 95 %:n luottamusvälit laskettiin korottamalla potenssiin pienimmän neliösumman keskiarvojen ja vastaavien luottamusvälien ero perustuen lineaariseen regressiomalliin, jossa kovariaatteina ovat lähtötilanteen määritystulokset (logaritminen asteikko), ikä ja rokoteryhmä.
e. SARS-CoV-2 NT50 määritettiin käyttämällä validoitua 384-kuoppaista määritysalustaa (Omicron-alavariantti XBB.1.5).
f. Samanveroisuus todetaan, jos GMR:n kaksisuuntaisen 95 %:n luottamusvälin alaraja on yli 0,67.
g. N = Niiden osallistujien lukumäärä, joilta oli saatavilla päteviä ja varmoja määritystuloksia tietyssä määrityksessä sekä ajankohtana ennen rokotusta että annettuna näytteenoton ajankohtana. Nämä arvot ovat nimittäjiä prosenttiosuuksien laskemisessa.
h. n = Niiden osallistujien lukumäärä, joilla on serovaste tietyssä määrityksessä annettuna näytteenoton ajankohtana.
i. Eksakti kaksisuuntainen luottamusväli, joka perustuu Clopper-Pearsonin menetelmään.
j. Suhteellisten osuuksien ero, joka ilmaistaan prosenttilukuna.
k. Kaksisuuntainen luottamusväli, joka perustuu Miettisen ja Nurmisen menetelmällä lasketulle suhteellisten osuuksien erolle, ositettu lähtötilanteen neutraloivan titterin kategorian mukaan (< mediaani, ≥ mediaani) ja ikäryhmän mukaan (< mediaani, ≥ mediaani). Lähtötilanteen neutraloivien tittereiden mediaani ja mediaani-ikä laskettiin perustuen yhdistettyihin tietoihin kahdessa vertailuryhmässä.
l. Samanveroisuus todetaan, jos serovasteen saaneiden osallistujien prosenttiosuuksien eron kaksisuuntaisen 95 %:n luottamusvälin alaraja on > -10 %.

Immunogeenisuus vähintään 12-vuotiailla osallistujilla – yksittäisen Comirnaty Omicron JN.1 -annoksen jälkeen

Tutkimuksen 13 alaryhmän analyysissä 212:ta vähintään 12-vuotiasta osallistujaa, jotka saivat 1 annoksen Comirnaty Omicron JN.1 -rokotetta, verrattiin 200 osallistujaan, jotka saivat Comirnaty Omicron XBB.1.5 -rokotteen saatuaan aiemmin vähintään 3 annosta COVID-19-mRNA-rokotetta. Comirnaty Omicron JN.1 -rokotteen saaneen arviointikelpoisen immunogeenisuuspopulaation mediaani-ikä oli 54,5 vuotta, ja populaatiosta 69,3 % oli valkoihoisia ja 23,1 % espanjalaistaustaisia/latinalaisamerikkalaisia osallistujia, 87,3 % oli lähtötilanteessa SARS-CoV-2-

positiivisia ja 89,2 % oli saanut aiemmin COVID-19-rokotteen.

Omicron JN.1- tai Omicron XBB.1.5 -spesifiset neutraloivat titterit ja serovasteet osallistujilla, jotka saivat Comirnaty Omicron JN.1- tai Comirnaty Omicron XBB.1.5 -rokotteen, esitetään taulukossa 8.

Taulukko 8. Geometriset keskititterit ja serovasteen saaneiden osallistujien prosenttiosuudet – Comirnaty JN.1 tai Comirnaty XBB.1.5 – vähintään 12-vuotiaat osallistujat – arviointikelpoinen immunogeenisuuspopulaatio

		Comirnaty Omicron JN.1 30 mikrogrammaa		Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 mikrogrammaa	
Geometrinen keskiarvo, 50 % neutraloiva titteri (GMT)	**Näytteenoton ajankohta[a]**	**n[b]**	**GMT[c] (95 % CI[c])**	**n[b]**	**GMT[c] (95 % CI[c])**
SARS-CoV-2-neutralointimääritys – Omicron JN.1 – NT50 (titteri)[d]	Ennen rokotusta	211	190,4 (153,6; 235,9)	198	155,5 (126,6; 190,8)
	1 kuukausi	212	2 203,3 (1 855,7; 2 616,0)	199	1 133,8 (950,7; 1 352,2)
SARS-CoV-2-neutralointimääritys – Omicron XBB.1.5 – NT50 (titteri)[e]	Ennen rokotusta	212	290,3 (233,0; 361,6)	200	219,2 (177,5; 270,7)
	1 kuukausi	212	2 364,4 (1917,4; 2 915,6)	200	2 848,1 (2 341,9; 3 463,8)
Serovasteprosentti 50 % neutraloivalle titterille	**Näytteenoton ajankohta[a]**	**N[f]**	**n[g] (%) (95 % CI[h])**	**N[b]**	**n[g] (%) (95 % CI[h])**
SARS-CoV-2-neutralointimääritys – Omicron JN.1 – NT50 (titteri)[d]	1 kuukausi	211	149 (70,6) (64,0; 76,7)	197	129 (65,5) (58,4; 72,1)
SARS-CoV-2-neutralointimääritys – Omicron XBB.1.5 – NT50 (titteri)[e]	1 kuukausi	212	128 (60,4) (53,5; 67,0)	200	164 (82,0) (76,0; 87,1)

Lyhenteet: GMT = geometrinen keskititteri; LLOQ = alempi määritysraja; 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, joilta oli saatavilla päteviä ja varmoja määritystuloksia tietyssä määrityksessä annettuna näytteenoton ajankohtana.
c. GMT-arvot ja kaksisuuntaiset 95 %:n luottamusvälit laskettiin korottamalla potenssiin titterien logaritmikeskiarvot ja vastaavat luottamusvälit (perustuu Studentin t-jakaumaan). LLOQ:n alapuolelle jäävien määritystulosten arvoksi määritettiin 0,5 × LLOQ.
d. SARS-CoV-2 NT50 määritettiin käyttämällä validoitua 384-kuoppaista määritysalustaa (Omicron-alavariantti JN.1).
e. SARS-CoV-2 NT50 määritettiin käyttämällä validoitua 384-kuoppaista määritysalustaa (Omicron-alavariantti XBB.1.5).
f. N = Niiden osallistujien lukumäärä, joilta oli saatavilla päteviä ja varmoja määritystuloksia tietyssä määrityksessä sekä ajankohtana ennen rokotusta että annettuna näytteenoton ajankohtana. Nämä arvot ovat nimittäjiä prosenttiosuuksien laskemisessa.
g. n = Niiden osallistujien lukumäärä, joilla on serovaste tietyssä määrityksessä annettuna näytteenoton ajankohtana.
h. Eksakti kaksisuuntainen luottamusväli, joka perustuu Clopper-Pearsonin menetelmään.

Immunogeenisuus vähintään 12-vuotiailla osallistujilla – yksittäisen Comirnaty Omicron KP.2 -annoksen jälkeen

Tutkimuksen 13 alaryhmän analyysissä 100:aa vähintään 18-vuotiasta osallistujaa, jotka saivat 1 annoksen Comirnaty Omicron KP.2 -rokotetta, verrattiin 194 osallistujaan, jotka saivat 1 annoksen Comirnaty Omicron JN.1 -rokotetta. Comirnaty Omicron KP.2 -rokotteen saaneen arviointikelpoisen immunogeenisuuspopulaation mediaani-ikä oli 55,0 vuotta, ja populaatiosta 75,0 % oli valkoihoisia ja 15,0 % espanjalaistaustaisia/latinalaisamerikkalaisia osallistujia, 91,0 % oli lähtötilanteessa SARS-CoV-2-positiivisia ja 90,0 % oli saanut aiemmin COVID-19-rokotteen.

Omicron KP.2- tai Omicron JN.1 -spesifiset neutraloivat titterit ja serovasteet osallistujilla, jotka saivat Comirnaty Omicron KP.2- tai Comirnaty Omicron JN.1 -rokotteen, esitetään taulukossa 9.

Taulukko 9. Geometriset keskititterit ja serovasteen saaneiden osallistujien prosenttiosuudet – Comirnaty KP.2 tai Comirnaty JN.1 – vähintään 18-vuotiaat osallistujat – arviointikelpoinen immunogeenisuuspopulaatio

		Comirnaty Omicron KP.2 30 mikrogrammaa		Comirnaty Omicron JN.1 30 mikrogrammaa	
Geometrinen keskiarvo, 50 % neutraloiva titteri (GMT)	**Näytteenoton ajankohta[a]**	**n[b]**	**GMT[c] (95 % CI[c])**	**n[b]**	**GMT[c] (95 % CI[c])**
SARS-CoV-2-neutralointimääritys – Omicron KP.2 – NT50 (titteri)[d]	Ennen rokotusta	99	207,6 (150,0; 287,4)	194	78,3 (64,2; 95,6)
	1 kuukausi	100	2 256,5 (1 660,2; 3 067,0)	194	873,3 (706,1; 1 080,2)
SARS-CoV-2-neutralointimääritys – Omicron JN.1 – NT50 (titteri)[e]	Ennen rokotusta	100	492,5 (359,8; 674,0)	194	185,1 (148,1; 231,4)
	1 kuukausi	100	4 319,5 (3 280,7; 5 687,2)	194	2 088,6 (1 743,9, 2 501,5)
Serovasteprosentti 50 % neutraloivalle titterille	**Näytteenoton ajankohta[a]**	**N[f]**	**n[g] (%) (95 % CI[h])**	**N[b]**	**n[g] (%) (95 % CI[h])**
SARS-CoV-2-neutralointimääritys – Omicron KP.2 – NT50 (titteri)[d]	1 kuukausi	99	76 (76,8) (67,2; 84,7)	194	130 (67,0) (59,9; 73,6)
SARS-CoV-2-neutralointimääritys – Omicron JN.1 – NT50 (titteri)[e]	1 kuukausi	100	64 (64,0) (53,8; 73,4)	194	137 (70,6) (63,7; 76,9)

Lyhenteet: GMT = geometrinen keskititteri; LLOQ = alempi määritysraja; 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, joilta oli saatavilla päteviä ja varmoja määritystuloksia tietyssä määrityksessä annettuna näytteenoton ajankohtana.
c. GMT-arvot ja kaksisuuntaiset 95 %:n luottamusvälit laskettiin korottamalla potenssiin titterien logaritmikeskiarvot ja vastaavat luottamusvälit (perustuu Studentin t-jakaumaan). LLOQ:n alapuolelle jäävien määritystulosten arvoksi määritettiin 0,5 × LLOQ.
d. SARS-CoV-2 NT50 määritettiin käyttämällä validoitua 384-kuoppaista määritysalustaa (Omicron-alavariantti KP.2).
e. SARS-CoV-2 NT50 määritettiin käyttämällä validoitua 384-kuoppaista määritysalustaa (Omicron-alavariantti JN.1).
f. N = Niiden osallistujien lukumäärä, joilta oli saatavilla päteviä ja varmoja määritystuloksia tietyssä määrityksessä sekä ajankohtana ennen rokotusta että annettuna näytteenoton ajankohtana. Nämä arvot ovat nimittäjiä prosenttiosuuksien laskemisessa.
g. n = Niiden osallistujien lukumäärä, joilla on serovaste tietyssä määrityksessä annettuna näytteenoton ajankohtana.
h. Eksakti kaksisuuntainen luottamusväli, joka perustuu Clopper-Pearsonin menetelmään.

Ensimmäinen käyttöön hyväksytty Comirnaty-rokote

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. Tehoanalyyseissa 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/m^2, krooninen keuhkosairaus, diabetes mellitus, korkea verenpaine).

Tiedot rokotteen tehosta esitetään taulukossa 10.

Taulukko 10. 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** n1[b] Seuranta-aika[c] (n2[d])	**Lumerokote N[a] = 18 325 tapausta** n1[b] Seuranta-aika[c] (n2[d])	**Rokotteen teho %** (95 %:n CI)[e]
Kaikki osallistujat	8 2,214 (17 411)	162 2,222 (17 511)	95,0 (90,0; 97,9)
16–64-vuotiaat	7 1,706 (13 549)	143 1,710 (13 618)	95,1 (89,6; 98,1)
Vähintään 65-vuotiaat	1 0,508 (3 848)	19 0,511 (3 880)	94,7 (66,7; 99,9)
65–74-vuotiaat	1 0,406 (3 074)	14 0,406 (3 095)	92,9 (53,1; 99,8)
Vähintään 75-vuotiaat	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1; 100,0)

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

* Analyysiin sisällytettiin osallistujia, joilla ei ollut serologisia tai virologisia todisteita (ennen kuin viimeisestä annoksesta oli kulunut 7 vuorokautta) aiemmasta SARS-CoV-2-infektiosta (eli negatiivinen N-proteiiniin sitoutuva vasta-aine [seerumi] käynnillä 1, eikä nukleiinihappojen amplifikaatiotestillä (NAAT) (nenänielunäyte) todettua SARS-CoV-2-infektiota 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 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 tehoanalyyseihin 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 11.

Taulukko 11. Rokotteen teho – COVID-19:n ilmeneminen vähintään 7 vuorokautta 2. annoksen jälkeen ikäryhmittäin – osallistujat, joilla ei ollut todisteita aiemmasta SARS-CoV-2-infektiosta* ennen kuin 2. annoksesta oli kulunut 7 vuorokautta – arvioitavissa oleva tehopopulaatio (7 vuorokautta) lumekontrolloidun seurantajakson aikana

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

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

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

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 tehoanalyysissa 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 päivitetyt 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 päivitetyt 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 12), 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 saaneessa ryhmässä että lumeryhmässä.

Taulukko 12. 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 hoitoaikeen 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).
Tehoanalyyseja 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 päivitetyssä 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 esiintyntynyt 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 geometristen 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-tahoisen 95 %:n luottamusvälin alempi raja oli > 0,67 geometristen keskiarvojen suhteen (GMR) osalta.

Teho ja immunogeenisuus 5–11-vuotiailla (ts. 5-vuotiaista alle 12-vuotiaisiin) lapsilla – 2 annoksen jälkeen
Tutkimus 3 on faasin 1/2/3 tutkimus, joka koostuu avoimesta rokoteannoksen löytämiseen tähtäävästä osasta (faasi 1) ja monikansallisesta, satunnaistetusta, lumelääke- (keittosuolaliuos) -kontrolloidusta, tarkkailijasokkoutetusta tehoa koskevasta monikeskustutkimuksesta (faasi 2/3), johon kirjautui 5–11-vuotiaita osallistujia. Suurin osa (94,4 %) satunnaistetuista rokotteen saaneista lapsista sai toisen annoksen 19–23 päivää ensimmäisen annoksen jälkeen.

5–11-vuotiaiden lasten, joilla ei ollut todisteita aikaisemmasta SARS-CoV-2-infektiosta, rokotteen tehoa koskevat alustavat tulokset esitetään taulukossa 13. Osallistujilla, joilla oli todisteita aikaisemmasta SARS-CoV-2-infektiosta, ei havaittu COVID-19-tapauksia rokoteryhmässä eikä lumeryhmässä.

Taulukko 13. 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 [seerumi] käynnillä 1, eikä nukleiinihappojen amplifikaatiotestillä (NAAT) [nenänielunäyte] todettua SARS-CoV-2-infektiota käynneillä 1 ja 2), ja jotka saivat negatiivisen tuloksen NAAT-testistä (nenänielunäyte) kaikilla aikataulun ulkopuolisilla käynneillä, jotka järjestettiin ennen kuin 2 annoksesta oli kulunut 7 vuorokautta.

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.

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 2/3osallistuneiden 16–25-vuotiaiden osallistujien immuunivasteisiin. Osallistujilla ei ollut serologista tai virologista todisteita aikaisemmasta SARS-CoV2-infektiosta enintään 1 kuukausi toisen annoksen jälkeen, joten he täyttivät ennalta määritellyt vertailukelpoisuutta (immunobridging) koskevat kriteerit sekä geometristen keskiarvojen suhteen (GMR) että serovasteiden välisen eron osalta, kun serovaste määriteltiin SARS-CoV-2:n NT50-arvon ≥ 4-kertaistumiseksi lähtötilanteesta (ennen 1. annosta).

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

infektiosta enintään 1 kuukausi toisen annoksen jälkeen, 5–11-vuotiaista lapsista 99,2 %:lla ja 16–25-vuotiaista osallistujista 99,2 %:lla todettiin serovaste 1 kuukausi toisen annoksen saamisen jälkeen. Kahden ikäryhmän (lapset – nuoret aikuiset) välinen ero serovasteen saaneiden osallistujien osuudessa oli 0,0 % (kaksitahoinen 95 %:n luottamusväli: -2,0 %; 2,2 %). Nämä tiedot esitetään taulukossa 14.

Taulukko 14. 50 % neutraloivan titterin geometristen 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		
	Aikapiste[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. annoksen jälkeen	1 197,6 (1 106,1; 1 296,6)	1 146,5 (1 045,5; 1 25,2)	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 % neutraloivalle titterille[f]	1 kk 2. annoksen 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 = geometristen keskiarvojen suhde; GMT = geometrinen keskititteri; LLOQ = alempi määritysraja; NAAT = nukleiinihappojen amplifikaatiotesti; NT50 = 50 % neutraloiva titteri; SARS-CoV-2 = koronavirus 2:n aiheuttama vaikea akuutti hengitystieoireyhtymä.

Huomautus: Analyyseihin 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 ≥ 4 × LLOQ määriteltiin serovasteeksi.

a. N = Osallistujien lukumäärä, joilta oli saatavilla päteviä ja varmoja määritystuloksia 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 määritystulosten arvoksi määritettiin 0,5 × LLOQ.
d. GMR-arvot ja kaksisuuntaiset 95 %:n luottamusvälit laskettiin korottamalla potenssiin määrityksen 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 ≥ 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 prosenttiosuuksiin perustuva vertailukelpoisuus (immunobridging) todettiin, jos serovasteiden eron kaksisuuntaisen 95 %:n luottamusvälin alaraja on suurempi kuin -10,0 %.

Rokotteen suhteellinen teho vähintään 16-vuotiailla osallistujilla – tehostennoksen jälkeen
Tutkimukseen 4, joka oli lumekontrolloitu tehostetutkimus, osallistui noin 10 000 vähintään 16-vuotiasta tutkimuksesta 2 rekrytoitua tutkittavaa, ja sen alustavissa tehoa koskevissa 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 15 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 15. Rokotteen teho – COVID-19:n ilmeneminen vähintään 7 vuorokautta tehosteannoksen jälkeen – vähintään 16-vuotiaat osallistujat, 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.

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 tehosteannoksen saamisesta ja päättyi seurantajakson loppuun.
d. n2 = Osallistujien määrä, joilla oli mahdollisuus saavuttaa päätetapahtuma.
e. Rokotteen suhteellinen teho Comirnaty-tehosteryhmässä verrattuna lumeryhmään (ei tehostetta).

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

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

Comirnaty-tehosteannos annettiin satunnaisesti valituille 401 tutkittavalle tutkimuksessa 3. Tehosteannoksen teho 5–11-vuotiailla pääteltiin immunogeenisuuden perusteella. Immunogeenisuutta arvioitiin NT50-arvolla suhteessa SARS-CoV-2-vertailukantaan (USA_WA1/2020). Analyysissa, jossa 1 kuukausi tehosteannoksen jälkeen saatua NT50-arvoa verrattiin ennen tehosteannosta saatuun NT50-arvoon, todettiin GMT:n merkittävää nousua 5–11-vuotiailla tutkittavilla, joilla ei ollut serologisia tai virologisia todisteita aikaisemmasta SARS-CoV-2-infektiosta enintään 1 kuukausi 2. annoksen ja tehosteannoksen jälkeen. Analyysin yhteenveto esitetään taulukossa 16.

Taulukko 16. Geometristen keskititterien yhteenveto – NT50 – osallistujat, joilla ei ollut todisteita infektiosta – faasi 2/3 – immunogeenisuusryhmä – 5–11-vuotiaat – arviointikelpoinen immunogeenisuuspopulaatio

	Aikapiste[a]		
Määritys	**1 kuukausi tehosteannoksen jälkeen (n[b]=67)** **GMT[c] (95 %:n CI[c])**	**1 kuukausi 2. annoksen jälkeen (n[b]=96)** **GMT[c] (95 %:n CI[c])**	**1 kuukausi tehostennoksen jälkeen/ 1 kuukausi 2. annoksen jälkeen** **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 = geometristen keskiarvojen suhde; GMT = geometrinen keskititteri; LLOQ = alempi määritysraja; 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 määritystuloksia valituille määrityksille annettuna ajankohtana.
c. GMT-arvot ja kaksisuuntaiset 95 %:n luottamusvälit laskettiin korottamalla potenssiin titterien logaritmikeskiarvot ja vastaavat luottamusvälit (perustuu Studentin t-jakaumaan). LLOQ:n alapuolelle jäävien määritystulosten arvoksi määritettiin 0,5 × LLOQ.
d. GMR-arvot ja kaksisuuntaiset 95 %:n luottamusvälit laskettiin korottamalla potenssiin titterien logaritmien keskierot (1 kuukausi tehosteannoksen jälkeen miinus 1 kuukausi 2. annoksen jälkeen) ja vastaavat luottamusvälit (perustuu Studentin t-jakaumaan).

Kolmen annoksen 3 mikrogramman 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 17 esitetään tulokset rokotteen tehosta 3. annoksen jälkeen 6 kuukauden – 4 vuoden ikäisillä osallistujilla.

Taulukko 17. 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 [seerumi] 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.

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 3 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.

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 täyttyivät sekä GMR:n että serovasteen eron osalta kummassakin ikäryhmässä (taulukko 18).

Taulukko 18. 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[i])[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 = geometristen keskiarvojen suhde; GMT = geometrinen keskititteri; LLOQ = alempi määritysraja; NAAT = nukleiinihappojen 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 käynneillä, 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 rokotuksenjälkeisen määrityksen tulosta ≥ 4 × LLOQ.

a. N = Sellaisten osallistujien lukumäärä, joilta oli saatavilla päteviä ja varmoja GMT-määritysten tuloksia kyseisestä määrityksestä kullakin annoksen saamisen / näytteenoton hetkellä ja joilta oli saatavilla päteviä ja varmoja serovasteen prosenttiarvojen tuloksia kyseisestä määrityksestä sekä lähtötilanteessa että kullakin annoksen saamisen / näytteenoton hetkellä.
b. GMT-arvot ja kaksisuuntaiset 95 %:n luottamusvälit laskettiin korottamalla potenssiin titterien logaritmikeskiarvot ja vastaavat luottamusvälit (perustuu Studentin t-jakaumaan). LLOQ:n alapuolelle jäävien määritystulosten arvoksi määritettiin 0,5 × 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 ≥ 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 määrityksestä 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 Miettisen 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.

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), pääteltiin 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 geometristen 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) geometristen keskiarvojen suhde (GMR) kasvoi 21,6-kertaiseksi heterologisella Comirnaty-tehosteella (N = 95).

Immunogeenisuus raskaana olevilla koehenkilöillä ja raskaana oleville koehenkilöille syntyneillä imeväisillä – 2 Comirnaty-annoksen jälkeen

Tutkimus 9 oli vaiheen 2/3 monikansallinen, lumekontrolloitu, tarkkailijasokkoutettu tutkimus, jossa vähintään 18-vuotiaat raskaana olevat koehenkilöt saivat 2 annosta joko Comirnaty-valmistetta (n = 173) tai lumelääkettä (n = 173). Raskaana olevat koehenkilöt saivat Comirnaty-valmistetta annoksen 1 raskausviikolla 24–34, ja suurin osa (90,2 %) sai toisen annoksen 19–23 päivää annoksen 1 jälkeen.

Tutkimuksen 9 raskaana olevia, Comirnaty-valmistetta saaneita koehenkilöitä verrattiin tutkimuksen 2 alijoukkoon naistutkittavista, jotka eivät olleet raskaana, ja heistä tehtiin deskriptiivinen immunogeenisuusanalyysi, jossa arvioitiin neutraloivan GMT:n suhdetta (GMR) 1 kuukausi annoksen 2 jälkeen. Arvioitavissa olevan Comirnaty-valmistetta saaneen immunogeenisuuspopulaation mediaani-ikä tutkimuksen 9 raskaana olevien koehenkilöiden ryhmässä (n = 111) ja tutkimuksen 2 ei-raskaana olevien koehenkilöiden ryhmässä (n = 114) oli 30 vuotta (vaihteluväli 18–44 vuotta), ja tutkittavien SARS-CoV-2-tila oli positiivinen lähtötilanteessa tutkimuksen 9 raskaana olevista koehenkilöistä 37,8 %:lla ja tutkimuksen 2 ei-raskaana olevilla koehenkilöillä 3,5 %:lla.

Koehenkilöillä, joilla ei ollut todisteita aiemmasta SARS-CoV-2-infektiosta yhteen kuukauteen mennessä annoksen 2 jälkeen, havaittiin SARS-CoV-2:n 50 % neutraloivan GMT:n olevan 1 kuukauden kuluttua annoksen 2 jälkeen matalampi raskaana olevilla koehenkilöillä (tutkimus 9) kuin naistutkittavilla, jotka eivät olleet raskaana (tutkimus 2) (GMT-suhde [GMR] oli 0,67 (95 %:n luottamusväli: 0,50, 0,90).

Koehenkilöillä, joilla joko oli tai ei ollut todisteita aiemmasta SARS-CoV-2-infektiosta yhteen kuukauteen mennessä annoksen 2 jälkeen, mallin perusteella mukautettu GMT oli 1 kuukauden kuluttua annoksen 2 jälkeen samankaltainen raskaana olevilla koehenkilöillä kuin naistutkittavilla, jotka eivät olleet raskaana (mallin perusteella mukautettu GMT-suhde [GMR] oli 0,95 (95 %:n luottamusväli: 0,69, 1,30). Mallin perusteella mukautetut GMT ja GMR laskettiin regressiomallilla, jossa otettiin huomioon ikä sekä lähtötilanteen neutraloivat titterit.

Immunogeenisuus immuunipuutteisilla koehenkilöillä (aikuiset ja lapset)
Tutkimus 10 oli vaiheen 2b avoin tutkimus (n = 124), johon otettiin mukaan 2 – < 18 vuoden ikäisiä immuunipuutteisia koehenkilöitä, jotka saivat immunomodulaattorihoitoa tai joille oli tehty kiinteän elimen siirto (edeltävien 3 kuukauden aikana) ja saivat immunosuppressiohoitoa tai joille oli tehty luuydin- tai kantasolusiirto vähintään 6 kuukautta ennen tutkimukseen rekisteröitymistä, sekä 18 vuotta täyttäneitä ja sitä vanhempia immuunipuutteisia koehenkilöitä, jotka saivat hoitoa ei-pienisoluiseen keuhkosyöpään tai krooniseen lymfaattiseen leukemiaan (KLL), saivat hemodialyysihoitoa munuaistautiin, jonka vaikeus oli toisen asteen taudista loppuvaiheen tautiin, tai jotka saivat immunomodulaattorihoitoa johonkin autoimmuuniseen tulehdustilaan. Koehenkilöt saivat neljä ikäluokkansa mukaista annosta Comirnaty-valmistetta (3, 10 tai 30 mikrogrammaa) seuraavasti: toisen annoksen 21 päivää ensimmäisen annoksen jälkeen, kolmannen annoksen 28 päivää toisen annoksen jälkeen ja neljännen annoksen 3–6 kuukautta kolmannen annoksen jälkeen.

Immunogeenisuusdatan analyysi, kun annoksesta 3 oli kulunut 1 kuukausi (26 koehenkilöä ikäryhmässä 2 – < 5 vuotta, 56 koehenkilöä ikäryhmässä 5 – < 12 vuotta, 11 koehenkilöä ikäryhmässä 12 – < 18 vuotta ja 4 koehenkilöä ikäryhmässä ≥ 18 vuotta) ja kun annoksesta 4 oli kulunut 1 kuukausi (16 koehenkilöä ikäryhmässä 2 – < 5 vuotta, 31 koehenkilöä ikäryhmässä 5 – < 12 vuotta, 6 koehenkilöä ikäryhmässä 12 – < 18 vuotta ja 4 koehenkilöä ikäryhmässä ≥ 18 vuotta), arvioitavissa olevalla immunogeenisuuspopulaatiolla, jolla ei ollut todisteita aiemmasta infektiosta, osoitti rokotteen tuottaman immuunivasteen. GMT:ien havaittiin olevan kaikissa ikäryhmissä ja sairauksien alijoukoissa selvästi suurempia verrattuna ennen tutkimusrokotteen antoa havaittuihin tasoihin 1 kuukauden kuluttua annoksesta 3 ja entisestään kohonneita 1 kuukauden kuluttua annoksesta 4, ja ne pysyivät korkeina vielä 6 kuukauden jälkeen annoksesta 4.

Pediatriset potilaat
Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Comirnaty-valmisteen käytöstä COVID-19:n estämisessä yhdessä tai useammassa pediatrisessa potilasryhmässä (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 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-hydroksibutyyli)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
Sakkaroosi
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

Avaamattomat injektiopullot

Avaamattomilla pakastetuilla injektiopulloilla ja vain jääkaapissa säilytettävillä injektiopulloilla on eri kestoaika ja erilaiset säilytysolosuhteet.

- Pakastettuihin injektiopulloihin on painettu EXP –90…–60 °C.

- Vain jääkaapissa säilytettäviin injektiopulloihin on painettu EXP 2–8 °C.

Tarkista oikea kestoaika ja säilytysolosuhteet.

Pakastetut injektiopullot
Kerta-annos- ja moniannosinjektiopullot
Rokote vastaanotetaan pakastettuna lämpötilassa –90…–60 °C.
Pakastettuja rokotteita voi säilyttää joko lämpötilassa –90... –60 °C tai 2–8 °C vastaanottamisen jälkeen.

18 kuukautta säilytettynä lämpötilassa –90… –60 °C.

Sulatettuja (aiemmin pakastettuna olleita) injektiopulloja voi 18 kuukauden kestoajan sisällä säilyttää lämpötilassa 2–8 °C enintään 10 viikon ajan.

Sulattaminen
- *Kerta-annosinjektiopullot*
  Kun rokotetta säilytetään pakastettuna lämpötilassa –90…–60 °C, 10 kerta-annosinjektiopulloa sisältävä rokotepakkaus voidaan sulattaa lämpötilassa 2–8 °C kahdessa tunnissa tai yksittäiset injektiopullot voidaan sulattaa huoneenlämmössä (enintään 30 °C) 30 minuutissa.

- *Moniannosinjektiopullot*
  Kun rokotetta säilytetään pakastettuna lämpötilassa –90…–60 °C, 10 moniannosinjektiopulloa sisältävä rokotepakkaus voidaan sulattaa lämpötilassa 2–8 °C kuudessa tunnissa tai yksittäiset injektiopullot voidaan sulattaa huoneenlämmössä (enintään 30 °C) 30 minuutissa.

Sulatetut (aiemmin pakastettuna olleet) injektiopullot
10 viikkoa, kun säilytetään ja kuljetetaan lämpötilassa 2–8 °C 18 kuukauden kestoajan sisällä.
- Kun rokote siirretään säilytettäväksi lämpötilassa 2–8 °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 °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 injektiopulloja voi säilyttää enintään 12 tuntia lämpötilassa 8–30 °C. Sulatettuja injektiopulloja voi käsitellä huoneenvalossa.

Sulatuksen jälkeen rokotetta ei saa pakastaa uudelleen.

Aiemmin pakastettuna olleiden injektiopullojen lämpötilapoikkeaman käsittely jääkaapissa säilyttämisen aikana
- Säilyvyystiedot osoittavat, että avaamaton injektiopullo säilyy stabiilina enintään 10 viikkoa säilytettäessä lämpötilassa –2…2 °C, 10 viikon (2–8 °C) säilytysjakson aikana.
- Säilyvyystiedot osoittavat, että injektiopulloa voidaan säilyttää enintään 24 tuntia lämpötilassa 8…30 °C, sisältäen enintään 12 tuntia ensimmäisen annoksen ottamisen jälkeen.

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

Vain jääkaapissa säilytettävät injektiopullot
Moniannosinjektiopullot
Rokote vastaanotetaan ja se on säilytettävä lämpötilassa 2–8 °C (vain jääkaapissa).
12 kuukautta säilytettynä lämpötilassa 2–8 °C.

Avatut injektiopullot

Kemiallisen ja fysikaalisen käytönaikaisen säilyvyyden on osoitettu olevan 12 tuntia lämpötilassa 2–30 °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.

Lasiset esitäytetyt ruiskut

Rokote vastaanotetaan ja sitä säilytetään lämpötilassa 2–8 °C (vain kylmässä).
12 kuukautta säilytettynä lämpötilassa 2–8 °C.

Ennen käyttöä esitäytettyjä ruiskuja voi säilyttää enintään 12 tuntia lämpötilassa 8–30 °C ja niitä voi käsitellä huoneenvalossa.

6.4 Säilytys

Pakastetut injektiopullot

Säilytä pakastettuja kerta-annosinjektiopulloja ja pakastettuja moniannosinjektiopulloja pakastettuna lämpötilassa –90...–60 °C.

Vain jääkaapissa säilytettävät injektiopullot ja lasiset esitäytetyt ruiskut

Säilytä vain jääkaapissa säilytettäviä injektiopulloja ja lasisia esitäytettyjä ruiskuja lämpötilassa 2–8 °C. EI SAA JÄÄTYÄ.

Injektiopullot ja esitäytetyt ruiskut

Säilytä rokote 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)

Taulukko 19. Comirnaty LP.8.1 -valmisteen pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Valmisteen nimi	**Sisältö**	**Pakkaus**	**Pakkauksen sisältämät annokset (ks. kohdat 4.2 ja 6.6)**	**Pakkauskoot**
Comirnaty LP.8.1 30 mikrogrammaa/annos injektioneste, dispersio	Toimitetaan 2 ml:n läpinäkyvässä injektiopullossa (tyypin I lasia), jossa on tulppa (synteettistä bromobutyylikumia) ja muovinen harmaa napsautuskorkki sekä alumiinitiiviste.	Moniannosinjektiopullo (2,25 ml) (harmaa korkki)	Kuusi 0,3 ml:n annosta	10 injektiopulloa

Comirnaty LP.8.1 30 mikrogrammaa/annos injektioneste, dispersio, esitäytetty ruisku	Toimitetaan esitäytetyssä kerta-annosruiskussa, jossa on männänpysäytin (synteettistä bromobutyylikumia) ja kärjen korkki (synteettistä bromobutyylikumia) mutta ei neulaa.	Tyypin I lasista valmistettu ruisku	Yksi 0,3 ml:n annos	1 esitäytetty ruisku tai10 esitäytettyä ruiskua
Comirnaty LP.8.1 10 mikrogrammaa/annos injektioneste, dispersio	Toimitetaan 2 ml:n läpinäkyvässä injektiopullossa (tyypin I lasia), jossa on tulppa (synteettistä bromobutyylikumia) ja muovinen sininen napsautuskorkki sekä alumiinitiiviste.	Kerta-annosinjektiopullo (sininen korkki)	Yksi 0,3 ml:n annos	10 injektiopulloa
		Moniannosinjektiopullo (2,25 ml) (sininen korkki)	Kuusi 0,3 ml:n annosta	10 injektiopulloa

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käsittelyohjeet ennen käyttöä
Terveydenhuollon ammattilaisen on valmisteltava Comirnaty LP.8.1 aseptisella tekniikalla, jotta valmistetun dispersion steriiliys voidaan varmistaa.

Ohjeet kerta-annos- ja moniannosinjektiopulloja varten

- **Tarkista**, että injektiopullossa on joko:
  - **muovinen harmaa korkki** ja että valmisteen nimi on **Comirnaty LP.8.1 30 mikrogrammaa/annos injektioneste, dispersio** (aikuiset ja 12 vuotta täyttäneet ja sitä vanhemmat nuoret) tai
  - **muovinen sininen korkki** ja että valmisteen nimi on **Comirnaty LP.8.1 10 mikrogrammaa/annos injektioneste, dispersio** (6 kuukauden – 11 vuoden ikäiset lapset).
- Jos injektiopullossa on toisen valmisteen nimi etiketissä, katso kyseisen valmistemuodon valmisteyhteenvetoa.

Pakastetut injektiopullot
- Jos injektiopullo säilytetään pakastettuna, sisältö on sulatettava ennen käyttöä. Pakastetut injektiopullot on siirrettävä sulamaan tilaan, jonka lämpötila on 2–8 °C. Injektiopullojen on oltava kokonaan sulaneita ennen käyttöä.
  - Kerta-annosinjektiopullot: 10 kerta-annosinjektiopulloa sisältävän pakkauksen sulamiseen voi kulua 2 tuntia.
  - Moniannosinjektiopullot: 10 moniannosinjektiopulloa sisältävän pakkauksen sulamiseen voi kulua 6 tuntia.
- Kun injektiopullot siirretään säilytykseen lämpötilaan 2–8 °C, pahvikotelon viimeinen käyttöpäivä on päivitettävä.
- Avaamattomat injektiopullot voidaan **säilyttää enintään 10 viikon ajan lämpötilassa 2–8 °C**, jos pakkaukseen painettu viimeinen käyttöpäivämäärää (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.

Vain jääkaapissa säilytettävät injektiopullot
- Avaamattomat injektiopullot on säilytettävä lämpötilassa 2–8 °C, jos pakkaukseen painettu viimeinen käyttöpäivämäärä (EXP) ei ylity.
- Ennen käyttöä avaamatonta injektiopulloa voidaan säilyttää korkeintaan 12 tuntia enintään 30 °C:n lämpötilassa, ja sitä voi käsitellä huoneenvalossa.

0,3 ml:n annosten valmisteleminen
- Sekoita kääntelemällä varovasti ylösalaisin 10 kertaa ennen käyttöä. Ei saa ravistaa.
- Ennen sekoitusta dispersio voi sisältää valkoisia tai vaaleita läpinäkymättömiä hajanaisia hiukkasia.
- Sekoittamisen jälkeen rokotteen pitäisi olla:
  - **Harmaa korkki:** valkoista tai vaaleaa dispersiota, jossa ei näy hiukkasia.
  - **Sininen korkki:** väritöntä tai hieman opalisoivaa dispersiota, jossa ei näy hiukkasia.
- Älä käytä rokotetta, jos siinä näkyy hiukkasia tai värimuutoksia.
- Tarkista, onko kyseessä kerta- vai moniannosinjektiopullo, ja noudata soveltuvia alla olevia ohjeita:
  - Kerta-annosinjektiopullot
    - Vedä yksi 0,3 ml:n annos rokotetta.
    - Hävitä injektiopullo ja mahdollinen yli jäänyt määrä.
  - Moniannosinjektiopullot
    - Yksi moniannosinjektiopullo sisältää kuusi 0,3 ml:n annosta.
    - Puhdista injektiopullon tulppa kertakäyttöisellä antiseptisella vanulapulla noudattaen aseptista tekniikkaa.
    - Vedä ruiskuun 0,3 ml Comirnaty LP.8.1 -valmistetta.
    - Jotta yhdestä injektiopullosta saataisiin vedettyä kuusi 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.
    - 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 moniannosinjektiopulloon. Hävitä käyttämätön rokote 12 tunnin sisällä ensimmäisen annoksen ottamisesta.

Ohjeet lasisia esitäytettyjä ruiskuja varten

- Ennen käyttöä esitäytettyjä ruiskuja voidaan säilyttää korkeintaan 12 tuntia 8–30 °C:n lämpötilassa, ja niitä voi käsitellä huoneenvalossa.
- Irrota kärjen korkki kiertämällä korkkia hitaasti vastapäivään. Älä ravista. Kiinnitä ruiskuun neula, joka soveltuu injektioon lihakseen, ja anna ruiskun koko sisältö.

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)

Taulukko 20. Comirnaty Omicron LP.8.1 -valmisteen myyntiluvan numerot

Valmisteen nimi	Pakkaus	Myyntiluvan numero
Comirnaty LP.8.1 30 mikrogrammaa/annos injektioneste, dispersio	Moniannosinjektiopullot (pakastetut)	EU/1/20/1528/045
	Moniannosinjektiopullot (vain jääkaapissa säilytettävät)	EU/1/20/1528/046
Comirnaty LP.8.1 30 mikrogrammaa/annos injektioneste, dispersio, esitäytetty ruisku	1 lasinen esitäytetty ruisku	EU/1/20/1528/051
	10 lasista esitäytettyä ruiskua	EU/1/20/1528/047
Comirnaty LP.8.1 10 mikrogrammaa/annos injektioneste, dispersio	Kerta-annosinjektiopullot	EU/1/20/1528/048
	Moniannosinjektiopullot	EU/1/20/1528/049

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

09/2026

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