

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Comirnaty injektiokonsentraatti, dispersiota varten
COVID-19-mRNA-rokote (nukleosidimuokattu)

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Tämä on moniannosinjektiopullo, ja sisältö on laimennettava ennen käyttöä.

Yksi injektiopullo (0,45 ml) sisältää kuusi 0,3 ml:n annosta laimennuksen jälkeen, ks. kohdat 4.2 ja 6.6.

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

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

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

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Comirnaty-rokotteen käyttöaihe on 12 vuotta täyttäneiden ja sitä vanhempien henkilöiden aktiivinen immunisaatio SARS-CoV-2-viruksen aiheuttamaa COVID-19:ää vastaan.

Tätä rokotetta on käytettävä viranomaisten suositusten mukaisesti.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Vähintään 12-vuotiaat henkilöt

Comirnaty injektoidaan laimentamisen jälkeen lihakseen 2 annoksen (kumpikin 0,3 ml) sarjana. Toinen annos on suositeltavaa antaa 3 viikkoa ensimmäisen annoksen jälkeen (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Tietoja Comirnaty-valmisteen vaihtokelpoisuudesta toisiin COVID-19-rokotteisiin rokotesarjan täydentämiseksi ei ole. Henkilöiden, jotka ovat saaneet yhden Comirnaty-annoksen, on saatava toinen Comirnaty-annos rokotesarjan täydentämiseksi.

Pediatrinen populaatio

Comirnaty-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 12 vuoden ikäisten pediatristen osallistujien hoidossa ei ole vielä varmistettu.

Iäkkäät

Iäkkäiden ≥ 65 -vuotiaiden henkilöiden annosta ei tarvitse muuttaa.

Antotapa

Comirnaty-rokote annetaan lihakseen laimennuksen jälkeen (ks. kohta 6.6).

Comirnaty-injektiopullot sisältävät laimennuksen jälkeen kuusi 0,3 ml:n annosta rokotetta. Jotta yhdestä injeksiopullosta 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 injeksiopullosta voitaisiin vetää kuudes annos. Ruiskun ja neulan tyypistä riippumatta:

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

Suositteltu antokohta on hartialihäs.

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.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyuden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja erännumero 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. Toista annosta rokotetta ei pidä antaa henkilöille, jotka ovat saaneet anafylaktisen reaktion ensimmäisestä Comirnaty-annoksesta.

Ahdistukseen liittyvät reaktiot

Ahdistukseen liittyviä reaktioita, kuten vasovagaalisia reaktioita (synkopee), hyperventilaatiota tai stressiin liittyviä reaktioita, voi ilmetä rokotuksen yhteydessä psykogeenisenä vasteena neulalla pistämiseen. On tärkeää, että on varauduttu estämään pyörtymisen aiheuttamat loukkaantumiset.

Samanaikainen sairaus

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

Trombosytopenia ja hyytymishäiriöt

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

Immuunipuutteiset henkilöt

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

Suojan kesto

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

Rokotteen tehon rajoitukset

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

Apuaineet

Tämä rokote sisältää kaliumia alle 1 mmol (39 mg) per annos, eli sen voidaan sanoa olevan kaliumiton.

Tämä rokote sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan natriumiton.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Comirnaty-rokotteen käytöstä raskaana olevilla naisilla on niukasti tietoa. Eläinkokeet eivät osoita suoria tai epäsuoria haitallisia vaikutuksia raskauteen, alkio-/sikiökehitykseen, synnytykseen tai syntymänjälkeisen kehitykseen (ks. kohta 5.3). Comirnaty-rokotteen antamista pitää harkita vain, kun mahdolliset hyödyt äidille ja sikiölle ovat koituvaa riskiä suuremmat.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö Comirnaty ihmisen rintamaitoon

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Comirnaty-valmisteen turvallisuutta arvioitiin vähintään 12-vuotiailla kahdessa kliinisessä tutkimuksessa, joissa oli mukana 22 875 osallistujaa (mukaan lukien 21 744 vähintään 16-vuotiasta osallistujaa ja 1 131 nuorta, joiden ikä oli 12–15 vuotta), jotka saivat vähintään yhden Comirnaty-annoksen.

Comirnaty-valmisteen yleinen turvallisuusprofiili 12–15-vuotiailla nuorilla oli samankaltainen kuin vähintään 16-vuotiailla osallistujilla.

Vähintään 16-vuotiaat osallistajat

Tutkimuksessa 2 yhteensä 21 720 vähintään 16-vuotiasta koehenkilöä sai ainakin yhden Comirnaty-annoksen ja yhteensä 21 728 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 turvallisuutta arvioitiin 2 kuukauden ajalta yhteensä 19 067 vähintään 16-vuotiaalla koehenkilöllä (9 531 Comirnaty-valmistetta saanutta ja 9 536 lumerokotteen saanutta) toisen Comirnaty-annoksen jälkeen. Tässä arvioinnissa oli mukana yhteensä 10 727 henkilöä (5 350 Comirnaty-valmistetta saanutta ja 5 377 lumerokotteen saanutta), joiden ikä oli 16–55 vuotta, ja yhteensä 8 340 vähintään 56-vuotiasta (4 181 Comirnaty-valmistetta saanutta ja 4 159 lumerokotteen saanutta).

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

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

12–15-vuotiaat nuoret

Tutkimuksen 2 analyysissä, joka perustui määräpäivään 13. maaliskuuta 2021 mennessä kertyneisiin tietoihin, 2 260 nuorta (1 131 Comirnaty-ryhmässä ja 1 129 lumeryhmässä) oli 12–15-vuotiaita. Näistä nuorista 1 308:aa (660:tä Comirnaty-ryhmässä ja 648:aa lumeryhmässä) on seurattu vähintään 2 kuukauden ajan toisen Comirnaty-annoksen jälkeen. Tutkimuksen 2 turvallisuusarviointi on edelleen käynnissä.

12–15-vuotiaiden nuorten yleisimpiä haittavaikutuksia olivat injektiokohdan kipu (> 90 %), väsymys ja päänsärky (> 70 %), lihaskipu ja vilunväristykset (> 40 %), nivelsärky ja kuume (> 20 %).

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

Kliinisissä tutkimuksissa havaitut haittavaikutukset on lueteltu alla seuraavien esiintymistiheysluokkien mukaisesti:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)

Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

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

Elinjärjestelmäluokka	Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)	Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
Veri ja imukudos			Lymfadenopatia		
Immuunijärjestelmä			Yliherkkyysoireet (esim. ihottuma, kutina, nokkosihottuma ^a , angioödeema ^a)		Anafylaksia
Psyykkiset häiriöt			Unettomuus		
Hermosto	Päänsärky			Akuutti perifeerinen kasvohalvaus ^b	
Ruoansulatuselimistö	Ripuli ^c	Pahoinvointi, oksentelu ^c			
Luusto, lihakset ja sidekudos	Nivelsärky, lihaskipu		Raajakipu ^d		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Kipu injektio kohdassa, väsymys, vilunväristykset, kuume ^e , injektio kohdan turvotus	Injektio kohdan punoitus	Huonovointisuus, injektio kohdan kutina		

a. Nokkosihottuman ja angioödeeman esiintymistiheysluokka oli harvinainen.

b. 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.

c. Haittavaikutus määritetty myyntiintulon jälkeen.

d. Koskee käsivartta, johon rokote annettiin.

e. Kuumeen esiintymistiheys oli suurempi 2. annoksen jälkeen.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle ja ilmoittavan eränumeron, jos se on saatavilla:

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

4.9 Yliannostus

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

Yliannostustapauksissa suositellaan tarkkailemaan elintoimintoja ja antamaan oireenmukaista hoitoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: rokotteen, muut virusrokotteet, ATC-koodi: J07BX03

Vaikutusmekanismi

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

Teho

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

Teho vähintään 16-vuotiailla henkilöillä

Tutkimuksen 2 vaiheen 2/3 osiossa, joka perustui 14. marraskuuta 2020 mennessä kertyneisiin tietoihin, noin 44 000 osallistujaa satunnaistettiin tasaisesti saamaan joko kaksi COVID-19-mRNA-rokoteannosta tai kaksi lumerokoteannosta 21 vuorokauden välein. Tehoanalyseissa oli mukana henkilöitä, jotka saivat toisen rokotuksen 19–42 vuorokauden kuluttua ensimmäisestä rokotuksesta. Suurin osa (93,1 %) rokotteen saajista sai toisen annoksen 19-23 vuorokautta ensimmäisen annoksen jälkeen. Osallistujia on suunniteltu seurattavan enintään 24 kuukautta 2. annoksen jälkeen COVID-19-suojan turvallisuuden ja tehon arvioimiseksi. Kliinisessä tutkimuksessa lumerokote ja COVID-19-mRNA-rokote voitiin antaa vähintään 14 vuorokautta ennen influenssarokotetta tai vähintään 14 vuorokautta sen jälkeen. Kliinisessä tutkimuksessa lumerokote tai COVID-19-mRNA-rokote voitiin antaa vähintään 60 vuorokautta ennen veri- tai plasmatuotteiden tai immunoglobuliinien antamista tai vähintään 60 vuorokautta sen jälkeen tutkimuksen päättymiseen asti.

Ensisijaisen päätetapahtuman, tehon, analyysiryhmään sisältyi 36 621 vähintään 12-vuotiasta (18 242 COVID-19-mRNA-rokoteryhmässä ja 18 379 lumerokoteryhmässä), joilla ei ollut merkkejä aiemmasta SARS-CoV-2-infektiosta 7. päivänä toisen annoksen jälkeen. Lisäksi 134 tutkittavaa oli iältään 16–17 vuotta (66 COVID-19-mRNA-rokoteryhmässä ja 68 lumerokotteen saaneessa ryhmässä) ja 1 616 tutkittavaa vähintään 75-vuotiaita (804 COVID-19 m-RNA-rokoteryhmässä ja 812 lumerokotteen saaneessa ryhmässä).

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

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

Tiedot rokotteen tehosta esitetään taulukossa 2.

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

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

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

- * Analyysiin sisällytettiin osallistujia, joilla ei ollut serologisia tai virologisia todisteita (ennen kuin viimeisestä annoksesta oli kulunut 7 vuorokautta) aiemmasta SARS-CoV-2-infektiosta (eli negatiivinen N-proteiiniin sitoutuva vasta-aine [seerumi] käynnillä 1, eikä nukleiinihappojen amplifikaatiotestillä (NAAT) (nenänielunäyte) todettua SARS-CoV-2-infektiota käynneillä 1 ja 2), ja jotka saivat negatiivisen tuloksen NAAT-testistä (nenänielunäyte) kaikilla aikataulun ulkopuolisilla käynneillä, jotka järjestettiin ennen kuin 2. annoksesta oli kulunut 7 vuorokautta.
- N = Osallistujien lukumäärä ryhmässä.
 - n1 = Päätetapahtuman määritelmän saavuttaneiden osallistujien lukumäärä.
 - Kokonaisseuranta-aika 1 000 henkilövuotena kyseisen päätetapahtuman suhteen kaikilla osallistujilla, joilla oli mahdollisuus saavuttaa päätetapahtuma. COVID-19-tapausten keräysjakso alkoi 7 vuorokauden kuluttua annoksen 2 saamisesta ja päättyi seurantajakson loppuun.
 - n2 = Osallistujien määrä, joilla oli mahdollisuus saavuttaa päätetapahtuma.
 - Rokotteen tehon 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.

Teho ja immunogeenisuus 12–15-vuotiailla nuorilla

Tutkimuksen 2 analyysissä 12–15-vuotiailla nuorilla, 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).

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

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

Pediatriset potilaat

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

Tämä lääkevalmiste on saanut ns. ehdollisen myyntiluvan. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta odotetaan uutta tietoa. Euroopan lääkevirasto arvioi vähintään kerran vuodessa tätä lääkevalmistetta koskevat uudet tiedot, ja tarvittaessa tämä valmisteyhteenvedo päivitetään.

5.2 Farmakokinetiikka

Ei oleellinen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

Yleinen toksisuus

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

Genotoksisuus/karsinogeenisuus

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

Lisääntymistoksisuus

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

((4-hydroksibutyryli)atsanediyylidi(heksaani-6,1-diyylidi(2-heksyylidekanoaatti) (ALC-0315)

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

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

Kolesteroli

Kaliumkloridi

Kaliumdivetyfosfaatti

Natriumkloridi

Dinatriumfosfaattidihydraatti

Sakkarosi

Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kesto aika

Avaamaton injektiopullo:

Pakastettu injektiopullo

6 kuukautta lämpötilassa $-90... -60\text{ °C}$

6 kuukauden pituisen kestoajan kuluessa avaamattomia injektiopulloja voi säilyttää ja kuljettaa lämpötilassa $-25... -15\text{ °C}$ yhden kerran enintään 2 viikon ajan, minkä jälkeen ne voi palauttaa lämpötilaan $-90... -60\text{ °C}$.

Sulatettu injektiopullo

1 kuukausi lämpötilassa $2-8\text{ °C}$

Tästä 1 kuukauden kestoajasta lämpötilassa $2-8\text{ °C}$ enintään 12 tuntia saa kuluu kuljetuksessa. Ennen käyttöä avaamatonta injektiopulloa voi säilyttää enintään 2 tuntia lämpötilassa $\leq 30\text{ °C}$.

Sulatuksen jälkeen rokotetta ei saa pakastaa uudelleen.

Lämpötilapoikkeaman käsittely sen jälkeen, kun rokote on otettu pois pakastimesta

Säilyvyystiedot osoittavat, että avaamaton injektiopullo säilyy stabiilina enintään:

- 24 tuntia säilytettäessä lämpötilassa $-3... 2\text{ °C}$
- yhteensä 4 tuntia säilytettäessä lämpötilassa $8... 30\text{ °C}$; tähän sisältyvät yllä mainitut enintään 2 tuntia lämpötilassa $\leq 30\text{ °C}$.

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

ULT (ultra-low-temperature)-kylmäsäilytyksessä ($< -60\text{ °C}$) olevien injektiopullojen siirto

- Kun kannella suljetut injektiopullotarjottimet, joissa on 195 injektiopulloa, poistetaan ULT- (ultra-low-temperature)-pakkasäilytyksestä ($< -60\text{ °C}$), ne voivat olla enintään 25 °C :n lämpötilassa enintään 5 minuuttia.
- Kun injektiopullotarjottimet, joiden kansi on avattu tai joissa on vähemmän kuin 195 injektiopulloa, poistetaan ULT-pakkasäilytyksestä, ne voivat olla enintään 25 °C :n lämpötilassa enintään 3 minuuttia.
- Kun injektiopullotarjottimet palautetaan ULT-kylmäsäilytykseen enintään 25 °C :n lämpötilalle altistumisen jälkeen, niiden on pysyttävä ULT-kylmäsäilytyksessä vähintään 2 tuntia, ennen kuin ne voidaan uudelleen ottaa pois sieltä.

$-25... -15\text{ °C}$:n lämpötilassa olevien injektiopullojen siirto

- Kun kannella suljetut injektiopullotarjottimet, joissa on 195 injektiopulloa, poistetaan pakkasäilytyksestä ($-25... -15\text{ °C}$), ne voivat olla enintään 25 °C :n lämpötilassa enintään 3 minuuttia.
- Kun injektiopullotarjottimet, joiden kansi on avattu tai joissa on vähemmän kuin 195 injektiopulloa, poistetaan pakkasäilytyksestä ($-25... -15\text{ °C}$) ne voivat olla enintään 25 °C :n lämpötilassa enintään 1 minuutin.

Kun injektiopullo poistetaan injektiopullotarjottimelta, se on sulatettava käyttöä varten.

Laimennettu lääkevalmiste

Kemiallisen ja fysikaalisen käytönaikaisen, mukaan lukien kuljetuksen aika, säilyvyyden on osoitettu olevan 6 tuntia lämpötilassa $2-30\text{ °C}$ sen jälkeen, kun valmiste on laimennettu 9 mg/ml ($0,9\%$) natriumkloridi-injektionesteellä. Mikrobiologiselta kannalta valmiste on käytettävä välittömästi, ellei laimennusmenetelmä sulje pois mikrobikontaminaation mahdollisuutta. Jos sitä ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

6.4 Säilytys

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

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

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

Sulatettuja injektiopulloja voi käsitellä huoneenvalossa.

Sulatetun ja laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)


2 ml:n läpinäkyvä moniannosinjektiopullo (tyypin I lasia), jossa on tulppa (synteettistä bromobutylikumia) ja muovinen napsautuskorkki sekä alumiinitiviste. Yksi injektiopullo sisältää 6 annosta, ks. kohta 6.6.

Pakkauskoko: 195 injektiopulloa

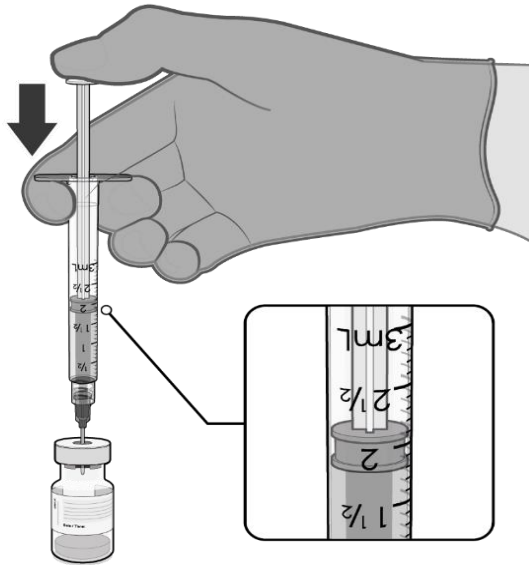
6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käsittelyohjeet

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

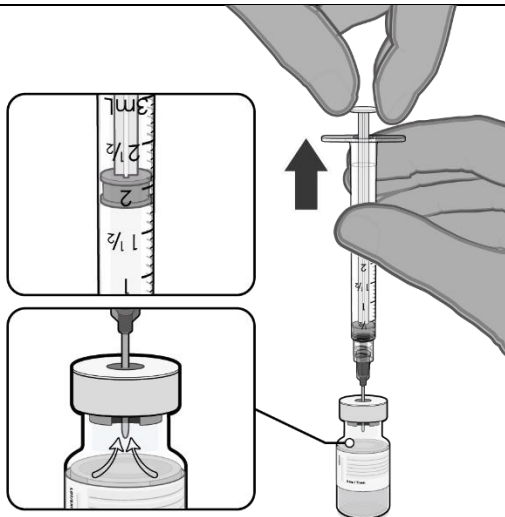
SULATTAMINEN ENNEN LAIMENNUSTA	
 <p>Korkeintaan 2 tuntia huoneen- lämmössä (enint. 30 °C).</p>	<ul style="list-style-type: none">• Moniannosinjektiopullo säilytetään pakastettuna, ja sisältö on sulatettava ennen laimentamista. Pakastetut injektiopullot on siirrettävä sulamaan tilaan, jonka lämpötila on 2–8 °C; 195 injektiopullon pakkauksen sulamiseen voi kulua 3 tuntia. Pakastettuja injektiopulloja voi vaihtoehtoisesti sulattaa 30 minuutin ajan enintään 30 °C:n lämpötilassa välitöntä käyttöä varten.• Avaamatonta injektiopulloa voi säilyttää enintään 1 kuukauden lämpötilassa 2–8 °C. Tästä 1 kuukauden kestoajasta lämpötilassa 2–8 °C enintään 12 tuntia saa kulua kuljetuksessa.• Sulatetun injektiopullon on annettava lämmetä huoneenlämpöiseksi, ja sitä on käännettävä varovasti 10 kertaa ennen laimentamista. Ei saa ravistaa.• Ennen laimennusta sulatettu dispersio voi sisältää valkoisia tai vaaleita läpinäkymättömiä hajanaisia hiukkasia.

LAIMENTAMINEN



1,8 ml 0,9 %:n natriumkloridi-injektionestettä

- Sulatettu rokote on laimennettava alkuperäisessä injektiopullossa 1,8 ml:lla natriumkloridia 9 mg/ml (0,9 %) -injektionesteellä, liuosta varten, käyttämällä 21 gaugen tai ohuempaa neulaa ja aseptisia tekniikoita.



Vedä mäntä 1,8 ml:aan ilman poistamiseksi injektiopullosta.

- Injektiopullon paine on tasattava, ennen kuin neula poistetaan injektiopullosta, vetämällä 1,8 ml ilmaa tyhjiään laimennusruiskuun.



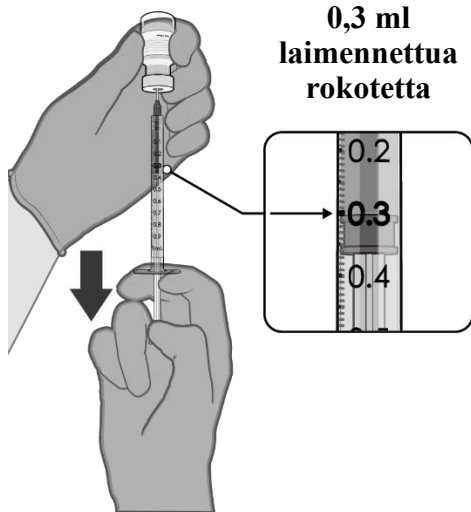
- Laimennettua dispersiota on käännettävä varovasti ylösalaisin 10 kertaa. Ei saa ravistaa.
- Laimennetun rokotteen pitäisi olla vaaleaa dispersiota, jossa ei näy hiukkasia. Älä käytä laimennettua rokotetta, jos siinä näkyy hiukkasia tai värimuutoksia.



**Kirjaa päivämäärä ja kellonaika.
Käytä 6 tunnin sisällä
laimennuksesta.**

- Laimennettua rokotetta sisältäviin injektiopulloihin on merkittävä asianmukainen päivämäärä ja -kellonaika.
- Laimennuksen jälkeen säilytä lämpötilassa 2-30 °C ja käytä 6 tunnin kuluessa, johon aikaan luetaan mukaan mahdollinen kuljetusaika.
- Laimennettua dispersiota ei saa pakastaa eikä ravistaa. Jos laimennettua dispersiota säilytetään jääkaapissa, sen on annettava lämmitä huoneenlämpöiseksi ennen käyttöä.

YKSITTÄISTEN 0,3 ml:N COMIRNATY-ANNOSTEN VALMISTELEMINEN



- Laimennuksen jälkeen injektiopullo sisältää 2,25 ml rokotetta, josta voidaan vetää kuusi 0,3 ml:n annosta.
- Puhdista injektiopullon tulppa kertakäyttöisellä antiseptisellä vanulapulla noudattaen aseptistä tekniikkaa.
- Vedä ruiskuun 0,3 ml Comirnaty-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.
- Hävitä käyttämätön rokote 6 tunnin sisällä laimennuksesta.

Hävittäminen

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/20/1528/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 21. joulukuuta 2020

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

31.5.2021

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