

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Comirnaty 30 mikrogrammi/annuses süstedispersiooni kontsentraat
COVID-19 mRNA vaktsiin

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Ravim on mitmeannuselises lilla plastkattega viaalis ja seda tuleb enne kasutamist lahjendada.

Pärast lahjendamist sisaldab üks 0,45 ml viaal kuut 0,3 ml annust, vt lõigud 4.2 ja 6.6.

Üks annus (0,3 ml) sisaldab 30 mikrogrammi tosinameraani, COVID-19 mRNA vaktsiini (modifitseeritud nukleosiidiga, lipiidsetes nanoosakestes).

Tosinameraan on üheaahelaline 5'-*cap* struktuuriga informatsiooni-RNA (*messenger RNA*, mRNA), toodetud *in vitro* rakuvaba transkriptsiooni teel vastavat SARS-CoV-2 viiruse ogavalku (S-valku) kodeerivalt matriits-DNA-lt.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstedispersiooni kontsentraat (steriilne kontsentraat).
Vaktsiin on valge kuni valkjas külmutatud dispersioon (pH 6,9...7,9).

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Comirnaty 30 mikrogrammi/annuses süstedispersiooni kontsentraat on näidustatud 12-aastaste ja vanemate isikute aktiivseks immuniseerimiseks, et ennetada SARS-CoV-2 poolt põhjustatud COVID-19.

Vaktsiini kasutamine peab toimuma kooskõlas ametlike juhenditega.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

12-aastased ja vanemad isikud

Comirnaty manustatakse pärast lahjendamist ühekordse 0,3 ml intramuskulaarse süstena 12-aastastele ja vanematele isikutele, olenemata sellest, kas vaktsineeritavat on eelnevalt COVID-19 vastu vaktsineeritud või mitte (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Isikutele, keda on eelnevalt COVID-19 vastu vaktsineeritud, tuleb Comirnaty't manustada vähemalt 3 kuud pärast COVID-19 vaktsiini viimase annuse saamist.

Raske immuunpuudulikkusega 12-aastased ja vanemad isikud

Isikutele, kellel on raske immuunpuudulikkus, võib manustada täiendavaid annuseid riiklike juhendite kohaselt (vt lõik 4.4).

Lapsed

Kuuekuustele ja vanematele imikutele ning alla 12-aastastele lastele on saadaval lastele mõeldud ravimvormid. Üksikasjad leiate teiste ravimvormide ravimi omaduste kokkuvõttest.

Vaktsiini ohutus ja efektiivsus imikutel vanuses < 6 kuud ei ole veel tõestatud.

Eakad

Eakatel vanuses ≥ 65 aastat ei ole vaja annust kohandada.

Manustamisviis

Comirnaty 30 mikrogrammi/annuses süstedispersiooni kontsentraati tuleb manustada pärast lahjendamist intramuskulaarselt (vt lõik 6.6).

Pärast lahjendamist sisaldavad Comirnaty viaalid kuut 0,3 ml vaktsiiniannust. 6 annuse väljatõmbamiseks ühest viaalist tuleb kasutada väikese tühimahuga süstlaid ja/või nõelu. Süstla ja nõela kombinatsiooni tühimaht ei tohi olla suurem kui 35 mikrolitrit. Standardsete süstalde ja nõelte kasutamise korral ei pruugi ühes viaalis olla kuuenda annuse väljatõmbamiseks piisavalt vaktsiini. Järgmised nõuded kohalduvad olenemata süstla ja nõela tüübist:

- üks vaktsiiniannus peab olema 0,3 ml;
- kui viaali jäänud vaktsiinist ei piisa täielikuks 0,3 ml annuseks, tuleb viaal ja järelejäänud vaktsiin hävitada;
- annuse saamiseks ei tohi kokku koguda vaktsiinijääke erinevatest viaalidest.

Eelistatud süstekoht on õlavarre deltalihas.

Vaktsiini ei tohi süstida intravaskulaarselt, subkutaanselt ega intradermaalselt.

Vaktsiini ei tohi segada samas süstlas mitte ühegi teise vaktsiini ega ravimpreparaadiga.

Ettevaatusabinõud enne vaktsiini manustamist vt lõik 4.4.

Vaktsiini ülessulamise, käsitlemise ja hävitamise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Üldised soovitused

Ülitundlikkus ja anafülaksia

Teatatud on anafülaksia juhtudest. Vaktsiini manustamise järgselt tekkida võiva anafülaktilise reaktsiooni korral peab olema kiiresti kättesaadav asjakohane meditsiiniline abi ja järelevalve.

Vaktsineeritud tuleb pärast vaktsiini manustamist vähemalt 15 minutit hoolikalt jälgida. Neile, kellel tekkis pärast Comirnaty eelneva annuse manustamist anafülaksia, et tohi järgmist annust manustada.

Müokardiit ja perikardiit

Comirnaty'ga vaksineerimise järel esineb müokardiidi ja perikardiidi suurenenud risk. Need seisundid võivad tekkida juba mõne päeva jooksul pärast vaksineerimist ja on esinenud peamiselt 14 päeva jooksul pärast vaksineerimist. Neid on täheldatud sagedamini pärast teist vaksineerimist ja sagedamini noorematel meestel (vt lõik 4.8). Olemasolevad andmed näitavad, et enamik juhte paraneb. Mõnedel juhtudel oli vajalik intensiivravi ning on esinenud surmaga lõppenud juhte.

Tervishoiutöötajad peavad olema valvsad müokardiidi ja perikardiidi nähtude ja sümptomite suhtes. Vaksineeritavatele (sh lapsevanematele ja hooldajatele) tuleb selgitada, et nad pöörduksid otsekohe arsti poole, kui neil tekivad pärast vaksineerimist müokardiidile või perikardiidile viitavad sümptomid, näiteks (äge ja püsiv) rindkerevalu, raskendatud hingamine või südamepekslemine.

Tervishoiutöötajad peavad selle seisundi diagnoosimisel ja ravimisel järgima ravijuhendit ja/või konsulteerima spetsialistidega.

Ärevusega seotud reaktsioonid

Seoses vaksineerimisprotseduuriga võivad tekkida ärevusega seotud reaktsioonid, sh vasovagaalsed reaktsioonid (sünkoop), hüperventilatsioon või stressiga seotud reaktsioonid (nt pearinglus, palpitatsioonid, südame löögisageduse kiirenemine, vererõhu muutused, paresteesia, hüpesteesia ja higistamine). Stressiga seotud reaktsioonid on ajutised ja isemööduvad. Inimestel soovitatakse pöörduda vaksineeriija poole ning paluda neil sümptomeid hinnata. Minestamise tagajärjel tekkida võivate vigastuste vältimiseks tuleb kindlasti tarvitusele võtta ettevaatusabinõud.

Kaasuvad haigused

Palavikuga kulgeva ägeda haigusega või ägeda infektsiooniga isikutel tuleb vaksineerimine edasi lükata. Kerge infektsiooni ja/või madala palaviku korral ei pea vaksineerimisega ootama.

Trombotsütopeenia ja hüübimishäired

Nagu teiste intramuskulaarsete süstete puhul, tuleb vaktsiini manustada ettevaatusega isikutele, kes saavad ravi antikoagulantidega või kellel on trombotsütopeenia või mis tahes hüübimishäire (nt hemofiilia), kuna neil isikutel võib pärast intramuskulaarset manustamist tekkida veritsus või verevalumid.

Immuunpuudulikkusega isikud

Immuunpuudulikkusega isikutel, sh immunosuppressantidega ravi saavatel isikutel ei ole vaktsiini efektiivsust ja ohutust hinnatud. Immuunpuudulikkusega isikutel võib Comirnaty olla vähem efektiivne.

Kaitse kestus

Vaktsiini pakutava kaitse kestus ei ole teada, kuna seda alles piiritletakse käimasolevate kliiniliste uuringutega.

Vaktsiini efektiivsuse piirangud

Nagu kõikide vaktsiinide puhul, ei pruugi ka Comirnaty olla efektiivne kõigil vaksineeritutel. Täieliku kaitse tekkimiseks pärast vaksineerimist võib kuluda kuni 7 päeva.

Abiained

Vaktsiin sisaldab vähem kui 1 mmol (39 mg) kaaliumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „kaaliumivaba“.

Vaktsiin sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole uuritud.

Comirnaty manustamist koos teiste vaktsiinidega ei ole uuritud.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Suur hulk vaatlusandmeid rasedate kohta, keda vaktsineeriti Comirnaty'ga raseduse teisel ja kolmandal trimestril, ei ole näidanud ebasoodsa lõpptulemusega raseduste sagenemist. Ehkki andmed raseduse lõpptulemuste kohta pärast vaktsineerimist esimesel trimestril on hetkel piiratud, ei ole täheldatud raseduse katkemise riski suurenemist. Loomkatsed ei näita otsest ega kaudset kahjulikku toimet rasedusele, embrüofetaalsele arengule, sünnitusele ega postnataalsele arengule (vt lõik 5.3). Comirnaty't võib kasutada raseduse ajal.

Imetamine

Kuna Comirnaty süsteemne toime imetaval naisel on ebaoluline, siis toimet rinnaga toidetavale vastsündinule/imikule ei ole oodata. Pärast vaktsineerimist rinnaga toitvate naiste vaatlusandmed ei ole näidanud kõrvaltoimete riski rinnaga toidetavatele vastsündinutele/imikutele. Comirnaty't võib kasutada imetamise ajal.

Fertiilsus

Loomkatsed ei näita otsest ega kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Comirnaty ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Samas võivad mõned lõigus 4.8 mainitud kõrvaltoimed ajutiselt mõjutada teie autojuhtimise või masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Osalejad vanuses ≥ 16 aastat – pärast 2 annust

Uuringus 2 manustati kokku 22 026 osalejale vanuses ≥ 16 aastat vähemalt 1 annus Comirnaty't ja kokku 22 021 osalejale vanuses ≥ 16 aastat manustati platseebot (sh noorukid vanuses 16...17 aastat, kellest 138-le manustati vaktsiini ja 145-le platseebot). Kokku 20 519 osalejale vanuses ≥ 16 aastat manustati 2 annust Comirnaty't.

Uuringu 2 andmete analüüsimise ajaks (platseebokontrolliga pimendatud jälgimisperioodi (kuni osalejate pimemenetluse lõpetamise kuupäevadeni) andmete kogumise lõppkuupäev oli 13. märts 2021) oli ≥ 4 kuud pärast teise annuse manustamist kokku jälgitud 25 651 (58,2%) osalejat (13 031 Comirnaty rühmas ja 12 620 platseeborühmas) vanuses ≥ 16 aastat. Hinnati kokku 15 111 (7704 Comirnaty rühmas ja 7407 platseeborühmas) 16...55-aastast osalejat ja kokku 10 540 (5327 Comirnaty rühmas ja 5213 platseeborühmas) ≥ 56 -aastast osalejat.

Kõige sagedasemad kõrvaltoimed 16-aastastel ja vanematel osalejatel, kes said 2 annust, olid valu süstekohas ($> 80\%$), väsimus ($> 60\%$), peavalu ($> 50\%$), müalgia ($> 40\%$), külmavärinad ($> 30\%$), artralgia ($> 20\%$) ning pürektsia ja turse süstekohas ($> 10\%$); kõrvaltoimed olid üldjuhul kerge või mõõduka intensiivsusega ja taandusid mõne päeva jooksul pärast vaktsineerimist. Kõrgema vanuse korral vähenes veidi kõrvaltoimete esinemissagedus.

Viiesaja neljakümne viie ≥ 16 -aastase, Comirnaty't saava, uuringueelselt SARS-CoV-2 suhtes seroposiitse osaleja ohutusprofiil sarnanes üldpopulatsiooni omaga.

Noorukid vanuses 12...15 aastat – pärast 2 annust

Uuringu 2 pikaajalise ohutuskontrolli analüüsis osales 2260 noorukit (1131 Comirnaty rühmas ja 1129 platseebo rühmas) vanuses 12...15 aastat. Neist 1559 noorukit (786 Comirnaty rühmas ja 773 platseebo rühmas) on jälgitud ≥ 4 kuud pärast Comirnaty teise annuse manustamist.

Comirnaty üldine ohutusprofiil 12...15-aastastel noorukitel sarnanes ≥ 16 -aastaste osalejate omaga. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed 12...15-aastastel noorukitel, kes said 2 annust, olid valu süstekohas ($> 90\%$), väsimus ja peavalu ($> 70\%$), müalgia ja külmavärinad ($> 40\%$), artralgia ja pürektsia ($> 20\%$).

Osalejad vanuses ≥ 12 aastat – pärast tõhustusannust

Uuringu 2 II/III faasi alarühmas osalejatele (306 täiskasvanut vanuses 18...55 aastat, kes olid saanud Comirnaty esmase 2-annuselise vaksineerimisskeemi) manustati ligikaudu 6 kuud (vahemikus 4,8...8,0 kuud) pärast 2. annuse saamist Comirnaty tõhustusannus. Üldiselt oli tõhustusannuse saanud osalejate järelkontrolli mediaanne kestus 8,3 kuud (vahemikus 1,1...8,5 kuud) ja 301 osalejat jälgiti ≥ 6 kuud pärast tõhustusannuse saamist kuni andmete kogumise lõppkuupäevani (22. november 2021).

Tõhustusannuse üldine ohutusprofiil oli sarnane 2 annuse manustamise järgselt täheldatuga. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed 18...55-aastastel osalejatel olid valu süstekohas ($> 80\%$), väsimus ($> 60\%$), peavalu ($> 40\%$), müalgia ($> 30\%$), külmavärinad ja artralgia ($> 20\%$).

Platseebokontrolliga tõhustusannuse uuringus 4 manustati uuringust 2 värvatud ≥ 16 -aastastele osalejatele vähemalt 6 kuud pärast Comirnaty teist annust Comirnaty tõhustusannus (5081 osalejat) või platseebo (5 044 osalejat). Üldiselt oli tõhustusannuse saanud osalejate järelkontrolli mediaanne kestus 2,8 kuud (vahemikus 0,3...7,5 kuud) pärast tõhustusannuse manustamist pimendatud, platseebokontrolliga järelkontrolli perioodil kuni andmete kogumise lõppkuupäevani (8. veebruar 2022). Neist 1281 osalejat (895 Comirnaty rühmas ja 386 platseeborühmas) jälgiti ≥ 4 kuud pärast Comirnaty tõhustusannuse saamist. Comirnaty uusi kõrvaltoimeid ei tuvastatud.

Uuringu 2 II/III faasi alarühmas osalejatele (825 noorukit vanuses 12...15 aastat, kes olid saanud Comirnaty esmase 2-annuselise vaksineerimisskeemi) manustati ligikaudu 11,2 kuud (vahemikus 6,3...20,1 kuud) pärast 2. annuse saamist Comirnaty tõhustusannus. Üldiselt oli tõhustusannuse saanud osalejate järelkontrolli mediaanne kestus 9,5 kuud (vahemikus 1,5...10,7 kuud) kuni andmete kogumise lõppkuupäevani (3. november 2022). Comirnaty uusi kõrvaltoimeid ei tuvastatud.

Osalejad vanuses ≥ 12 aastat – pärast järgmisi tõhustusannuseid

Comirnaty tõhustusannuse ohutus 12-aastastel ja vanematel osalejatel on tuletatud 18-aastastel ja vanematel osalejatel tehtud Comirnaty tõhustusannuse uuringute ohutusandmetest.

Eelnevalt 3 Comirnaty annust saanud 325 täiskasvanust (vanuses 18... \leq 55 aastat) koosnevale alarühmale manustati Comirnaty tõhustusannus (neljas annus) 90...180 päeva pärast 3. annuse saamist. Tõhustusannuse (neljanda annuse) saanud osalejate jälgimise mediaanaeg kuni andmete kogumise lõppkuupäevani 11. märtsil 2022 oli 1,4 kuud. Neil osalejatel olid kõige sagedasemad kõrvaltoimed valu süstekohas ($> 70\%$), väsimus ($> 60\%$), peavalu ($> 40\%$), müalgia ja külmavärinad ($> 20\%$) ning artralgia ($> 10\%$).

Uuringu 4 (III faas) alarühmas said 305 üle 55-aastast täiskasvanut, kes olid eelnevalt saanud 3 Comirnaty annust, 5...12 kuud pärast 3. annuse saamist tõhustusannuse (neljanda annuse). Comirnaty tõhustusannuse (neljanda annuse) saanud osalejate jälgimise mediaanaeg kuni andmete kogumise lõppkuupäevani 16. mail 2022 oli vähemalt 1,7 kuud. Comirnaty tõhustusannuse (neljanda annuse) üldine ohutusprofiil oli sarnane Comirnaty tõhustusannuse (kolmanda annuse) manustamise järgselt täheldatuga. Kõige sagedasemad > 55 -aastastel osalejatel täheldatud kõrvaltoimed olid valu süstekohas ($> 60\%$), väsimus ($> 40\%$), peavalu ($> 20\%$), müalgia ja külmavärinad ($> 10\%$).

Tõhustusannus pärast esmast vaksineerimist teise müügiluba omava COVID-19 vaktsiiniga

Viies sõltumatus uuringus Comirnaty tõhustusannuse kasutamise kohta isikutel, kelle esmane vaksineerimisskeem oli lõpule viidud teise müügiluba omava COVID-19 vaktsiiniga (heteroloogne tõhustusannus), uusi ohutusprobleeme ei tuvastatud (vt lõik 5.1).

Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgsete kogemuste käigus ≥ 12 -aastastel isikutel täheldatud kõrvaltoimete tabel

Kliiniliste uuringute käigus täheldatud kõrvaltoimed on loetletud allpool, vastavalt järgmistele esinemissageduse kategooriatele: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 1. Comirnaty kliiniliste uuringute ja turuletulekujärgsete kogemuste käigus ≥ 12 -aastastel isikutel esinenud kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoimed
Vere ja lümfisüsteemi häired	Sage	Lümphadenopaatia ^a
Immuunsüsteemi häired	Aeg-ajalt	Ülitundlikkus-reaktsioonid (nt lööve, sügelus, urtikaaria ^b , angioödeem ^b)
	Teadmata	Anafülaksia
Ainevahetus- ja toitumishäired	Aeg-ajalt	Söögiisu vähenemine
Psühhiaatrilised häired	Aeg-ajalt	Unetus
Närvisüsteemi häired	Väga sage	Peavalu
	Aeg-ajalt	Pearinglus ^d , letargia
	Harv	Äge perifeerne näonärvihalvatus ^c
	Teadmata	Paresteesia ^d , hüpesteesia ^d
Südame häired	Väga harv	Müokardiit ^d , perikardiit ^d
Seedetrakti häired	Väga sage	Kõhulahtisus ^d
	Sage	Iiveldus, oksendamine ^d
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Aeg-ajalt	Hüperhidroos, öine higistamine
	Teadmata	Multiformne erüteem ^d
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Väga sage	Artralgia, müalgia
	Aeg-ajalt	Valu jäsemetes ^c
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Teadmata	Vererohke menstruatsioon ^h
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage	Valu süstekohas, väsimus, külmavärinad, pürekia ^f , turse süstekohas
	Sage	Punetus süstekohas
	Aeg-ajalt	Asteenia, halb enesetunne, sügelus süstekohas
	Teadmata	Vaktsineeritud jäseme ulatuslik turse ^d , näo turse ^g

- 5-aastastel ja vanematel osalejatel teatati lümfadenopaatiast sagedamini pärast tõhustusannust ($\leq 2,8\%$) kui pärast esmase vaktsineerimisskeemi annuseid ($\leq 0,9\%$).
- Urtikaaria ja angioödeemi esinemissagedus oli harv.
- Kliinilise uuringu ohutusalase jälgimisperioodi jooksul seisuga 14. november 2020 teatas neli osalejat COVID-19 mRNA vaktsiini rühmas ägedast perifeerselt näonärvihalvusest. Näonärvihalvatus tekkis 37. päeval pärast 1. annuse saamist (osaleja ei saanud 2. annust) ning 3., 9. ja 48. päeval pärast 2. annuse saamist. Platseeborühmas ägeda perifeerse näonärvihalvatus (ehk paralüüsi) juhtudest ei teatatud.
- Kõrvaltoime tuvastati turuletulekujärgselt.
- Kohaldub vaktsineeritud käsivarrele.
- Teise annuse manustamise järgselt oli pürekia esinemissagedus suurem kui pärast esimese annuse manustamist.
- Müügiloo andmise järel on teatatud näo turses vaktsiini saanud isikutel, kellel on anamneesis dermatoloogiliste täiteainete süsted.
- Enamik juhte näis olevat kerged ja ajutised.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Müokardiit ja perikardiit

Müokardiidi suurenenud risk pärast Comirnaty'ga vaksineerimist on suurim noorematel meestel (vt lõik 4.4).

Kahes suures Euroopa farmakoepidemioloogilises uuringus hinnati pärast Comirnaty teist annust täiendavat riski noorematel meestel. Ühes uuringus tõendati, et 7 päeva pärast teist annust esines 12...29-aastastel meestel ligikaudu 0,265 (95% usaldusvahemik: 0,255...0,275) täiendavat müokardiidijuhtu 10 000 isiku kohta võrreldes isikutega, kes ei saanud vaktsiini. Teises uuringus esines 16...24-aastastel meestel 28 päeva pärast teist annust 0,56 (95% usaldusvahemik: 0,37...0,74) täiendavat müokardiidijuhtu 10 000 isiku kohta võrreldes isikutega, kes ei saanud vaktsiini.

Piiratud andmed näitavad, et müokardiidi ja perikardiidi tekkerisk pärast Comirnaty'ga vaksineerimist näib lastel vanuses 5...11 aastat olevat väiksem kui 12...17-aastastel.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu ja lisada partii number, kui see on saadaval.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise andmed on saadaval kliinilises uuringus osalenud 52 uuritava kohta, kellele manustati lahendusvea tõttu 58 mikrogrammi Comirnaty't. Vaktsiini saajad ei teatanud reaktogeensuse ega kõrvaltoimete esinemissageduse suurenemisest.

Üleannustamise korral on soovitatav jälgida elulisi funktsioone ja vajaduse korral alustada sümptomaatilist ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: vaktsiinid, viraalsed vaktsiinid; ATC-kood: J07BN01

Toimemehhanism

Comirnaty sisaldab modifitseeritud nukleosiidiga mRNA-d, mis on pakitud lipiidsetesse nanoosakestesse, mille abil viiakse mittereplitseeruv RNA peremeesrakkudesse. Selle tulemusena käivitub SARS-CoV-2 S ogavalgu antigeeni transientne ekspressioon. mRNA kodeerib membraanseoselist täispikka ogavalku S, mille keskel heeliksil on kaks punktmutatsiooni. Nende kahe aminohappe mutatsioon proliiniks lukustab ogavalgu S antigeenselt eelistatud fusioonieelsesesse struktuuri. Vaktsiin kutsub esile nii neutraliseerivate antikehade kui ka rakulise immuunvastuse tekke ogavalgu antigeeni vastu, mis võivad osaleda COVID-19 vastases kaitses.

Efektiivsus

Uuring 2 on mitmekeskuseline rahvusvaheline platseebokontrolliga, vaatlejale pimendatud, annust tuvastav, vaktsiinikandidaati valiv I/II/III faasi efektiivsusuuring osalejatel vanuses ≥ 12 aastat. Randomiseerimine stratifitseeriti vanuse järgi: 12...15-aastased, 16...55-aastased või ≥ 56 -aastased, kusjuures vähemalt 40% osalejatest olid ≥ 56 -aastased. Uuringust jäeti välja immuunpuudulikkusega isikud ja COVID-19 eelneva kliinilise või mikrobioloogilise diagnoosiga isikud. Uuringusse kaasati isikud, kellel oli olemasolev stabiilne haigus (määratletud kui haigus, mis ei nõua uuringusse registreerimisele eelnenud 6 nädala jooksul ravi olulist muutmist ega haiglaravi haiguse süvenemise tõttu) ning ka teadaoleva stabiilse, inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV), C-hepatiidi viiruse (HCV) või B-hepatiidi viiruse (HVB) infektsiooniga isikud.

Efektiivsus osalejatel vanuses ≥ 16 aastat – pärast 2 annust

Uuringu 2 II/III faasis randomiseeriti 14. novembriks 2020 kogutud andmeil ligikaudu 44 000 osalejat võrdse suurusega rühmadesse saama 2 annust COVID-19 mRNA vaktsiini või platseebot. Efektiivsusanalüüsid hõlmasid osalejaid, kes said teise annuse vaktsiini 19...42 päeva jooksul pärast esimest vaktsineerimist. Enamik (93,1%) vaktsineeritud said teise annuse 19...23 päeva pärast 1. annust. Patsiente plaanitakse jälgida 24 kuud pärast 2. annuse manustamist ohutuse ja COVID-19 vastase efektiivsuse hindamiseks. Kliinilises uuringus osalejad pidid platseebo või COVID-19 mRNA vaktsiini saamiseks tagama, et gripivaktsiini manustamisele eelnev ja järgnev periood oleks vähemalt 14 päeva. Kliinilises uuringus osalejad pidid platseebo või COVID-19 mRNA vaktsiini saamiseks tagama, et enne uuringuandmete kogumise lõpetamist oleks vere-/plasmatoodete või immunoglobuliinide manustamisele eelnev ja järgnev periood vähemalt 60 päeva.

Esmase efektiivsuse tulemusnäitaja analüüsi populatsioon hõlmas 36 621 osalejat vanuses ≥ 12 aastat (18 242 COVID-19 mRNA vaktsiini rühmas ja 18 379 platseeborühmas), kellel ei tuvastatud tõendeid SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta 7 päeva jooksul pärast teise annuse manustamist. Lisaks hõlmas populatsioon 134 osalejat vanuses 16...17 aastat (66 COVID-19 mRNA vaktsiini rühmas ja 68 platseeborühmas) ning 1616 osalejat vanuses ≥ 75 aastat (804 COVID-19 mRNA vaktsiini rühmas ja 812 platseeborühmas).

Esmase efektiivsusanalüüsi ajaks oli osalejaid jälgitud sümptomaatilise COVID-19 suhtes COVID-19 mRNA rühmas kokku 2214 inimaastat ja platseeborühmas kokku 2222 inimaastat.

Raske COVID-19 tekkeriskiga osalejatel, sealhulgas neil, kellel oli üks või mitu kaasuvat haigust, mis suurendavad raske COVID-19 tekkeriski (nt astma, kehamassiindeks (KMI) ≥ 30 kg/m², krooniline kopsuhaigus, suhkurtõbi, hüpertensioon), ei olnud vaktsiini üldises efektiivsuses olulisi kliinilisi erinevusi.

Vaktsiini efektiivsusandmed on esitatud tabelis 2.

Tabel 2. Vaktsiini efektiivsus – COVID-19 esmakordne tekkimine alates 7. päevast pärast 2. annuse saamist, vanuserühmade kaupa – osalejatel puudusid infektsioonitunnused enne 7 päeva möödumist 2. annuse manustamisest – hinnatava efektiivsusega (7 päeva) populatsioon

COVID-19 esmakordne tekkimine alates 7. päevast pärast 2. annuse saamist osalejatel, kelle kohta puudusid tõendid SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta*			
Alarühm	COVID-19 mRNA vaktsiin N ^a = 18 198 Juhud n ^{1b} Jälgimisperioodi kestus ^c (n ^{2d})	Platseebo N ^a = 18 325 Juhud n ^{1b} Jälgimisperioodi kestus ^c (n ^{2d})	Vaktsiini efektiivsuse % (95% CI) ^e
Kõik osalejad	8 2,214 (17 411)	162 2,222 (17 511)	95,0 (90,0; 97,9)
16...64-aastased	7 1,706 (13 549)	143 1,710 (13 618)	95,1 (89,6; 98,1)
≥ 65-aastased	1 0,508 (3848)	19 0,511 (3880)	94,7 (66,7; 99,9)
65...74-aastased	1 0,406 (3074)	14 0,406 (3095)	92,9 (53,1; 99,8)
≥ 75-aastased	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1; 100,0)

Märkus. Haigusjuhud kinnitati pöördtranskriptsiooni-polümeraasi ahelreaktsiooniga (*Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction*, RT-PCR) ja vähemalt ühe COVID-19-ga kooskõlas oleva sümptomiga [*Haigusjuhu määratlus: (vähemalt üks järgmistest) palavik, uus või süvenev köha, uus või süvenev düspnoe, külmavärinad, uus või süvenev lihasevalu, uus maitse- või lõhnataju kaotus, valulik kõri, diarröa või oksendamine.]

* Analüüsiiti osalejaid, kelle kohta puudusid seroloogilised ja virooloogilised tõendid (7 päeva enne viimast annust) SARS-CoV-2 infektsiooni eelneva põdemise kohta (st N-siduvate antikehade analüüs [serumis] oli 1. visiidil negatiivne ning SARS-CoV-2 1. ja 2. visiidil nukleiinhappe amplifikatsiooni meetodil (*nucleic acid amplification tests*, NAAT) [ninakaabe] tuvastamatu) ning kelle NAAT-i (ninakaape) uuringutulemused olid negatiivsed igal plaanivälisel visiidil 7 päeva enne 2. annuse manustamist.

- N = konkreetsetes rühmas osalejate arv.
- n¹ = tulemusnäitajate määratlusele vastavate osalejate arv.
- Antud tulemusnäitaja kogu jälgimisaeg 1000 inimaasta kohta kõigil uuritava tulemusnäitaja riskirühma kuuluvatel osalejatel. COVID-19 haigusjuhtude loendamise periood: 7 päeva pärast 2. annuse manustamist kuni jälgimisperioodi lõpuni.
- n² = tulemusnäitaja riskirühma kuuluvate osalejate arv.
- Vaktsiini efektiivsuse kahepoolne usaldusvahemik (CI) tuletatakse Clopperi ja Pearsoni meetodil, mida kohandatakse jälgimisaja põhised. CI-d kordsuse osas ei kohandatud.

COVID-19 mRNA vaktsiini efektiivsus COVID-19 esmakordse avaldumise ärahoidmisel 2. annuse manustamisest 7 päeva möödumisel 16-aastastel ja vanematel osalejatel, kelle kohta puudusid või esinesid tõendid SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta, oli platseeboga võrreldes 94,6% (95% usaldusvahemik 89,6...97,6%).

Lisaks näitasid esmase efektiivsuse tulemusnäitaja alarühmapõhised analüüsid, et efektiivsuse punkthinnangud olid sugude, etniliste rühmade ning raske COVID-19 suure tekkeriskiga seotud kaasuvate haigustega osalejate lõikes sarnased.

Uuendatud efektiivsusanalüüsid viidi läbi täiendavate kinnitatud COVID-19 juhtudega, mis lisandusid pimendatud, platseebokontrolliga järelkontrolli käigus (efektiivsuspopulatsioonis, kuni 6 kuud pärast teise annuse manustamist).

Vaktsiini uuendatud efektiivsusandmed on esitatud tabelis 3.

Tabel 3. Vaktsiini efektiivsus – COVID-19 esmakordne tekkimine alates 7. päevast pärast 2. annuse saamist, vanuserühmade kaupa – osalejad, kelle kohta puudusid tõendid SARS-CoV-2 infektsiooni* varasema põdemise kohta enne 7 päeva möödumist 2. annuse manustamisest – hinnatava efektiivsusega (7 päeva) populatsioon platseebokontrolliga jälgimisperioodi jooksul

Alarühm	COVID-19 mRNA vaktsiin N ^a = 20 998 Juhud n1 ^b Jälgimisperioodi kestus ^c (n2 ^d)	Platseebo N ^a = 21 096 Juhud n1 ^b Jälgimisperioodi kestus ^c (n2 ^d)	Vaktsiini efektiivsuse % (95% CI ^e)
Kõik osalejad ^f	77 6,247 (20 712)	850 6,003 (20 713)	91,3 (89,0; 93,2)
16...64-aastased	70 4,859 (15 519)	710 4,654 (15 515)	90,6 (87,9; 92,7)
65-aastased ja vanemad	7 1,233 (4192)	124 1,202 (4226)	94,5 (88,3; 97,8)
65...74-aastased	6 0,994 (3350)	98 0,966 (3379)	94,1 (86,6; 97,9)
75-aastased ja vanemad	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

Märkus. Haigusjuhud kinnitati pöördtranskriptsiooni-polümeraasi ahelreaktsiooniga (RT-PCR) ja vähemalt ühe COVID-19-ga kooskõlas oleva sümptomiga (sümptomid olid muu hulgas palavik, uus või süvenev köha, uus või süvenev düspnoe, külmavärinad, uus või süvenev lihasevalu, uus maitse- või lõhnataju kaotus, valulik kõri, diarröa või oksendamine).

* Analüüsiti osalejaid, kelle kohta puudusid tõendid SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta (st N-siduvate antikehade analüüs [seerumis] oli 1. visiidiil negatiivne ning SARS-CoV-2 1. ja 2. visiidiil ninakaapega tuvastamatu) ning kelle ninakaape uuringutulemused olid negatiivsed igal plaanivälisel visiidiil enne 7 päeva möödumist 2. annuse manustamisest.

- N = konkreetsetes rühmas osalejate arv.
- n1 = tulemusnäitajate määratlusele vastavate osalejate arv.
- Antud tulemusnäitaja kogu jälgimisaeg 1000 inimaasta kohta kõigil uuritava tulemusnäitaja riskirühma kuuluvatel osalejatel. COVID-19 haigusjuhtude loendamise periood: 7 päeva pärast 2. annuse manustamist kuni jälgimisperioodi lõpuni.
- n2 = tulemusnäitaja riskirühma kuuluvate osalejate arv.
- Vaktsiini efektiivsuse kahepoolne 95% usaldusvahemik (CI) tuletatakse Clopperi ja Pearsoni meetodil, mida kohandatakse jälgimisaja põhisedelt.
- Hõlmas kinnitatud juhte 12...15-aastastel osalejatel: 0 COVID-19 mRNA vaktsiini rühmas; 16 platseeborühmas.

Uuendatud efektiivsusanalüüsis oli COVID-19 mRNA vaktsiini efektiivsus COVID-19 esmakordse avaldumise ennetamisel (hinnatuna alates 7 päeva möödumisest 2. annuse manustamisest perioodil, mil Wuhan/metsiktüüpi ja alfa variandid olid domineerivad tüved) efektiivsuspopulatsioonis osalejatel, kelle kohta puudusid või esinesid tõendid SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta, platseeboga võrreldes 91,1% (95% CI 88,8...93,0%).

Lisaks näitasid alarühma uuendatud efektiivsusanalüüsid, et efektiivsuspunktide hinnangud olid sugude, etniliste rühmade ja geograafilise asukoha ning raske COVID-19 suure tekkeriskiga seotud kaasuvate haiguste ja rasvumusega osalejate lõikes sarnased.

Efektiivsus raske COVID-19 vastu

Teiseste efektiivsuse tulemusnäitajate uuendatud efektiivsusanalüüsid kinnitasid, et COVID-19 mRNA vaktsiin aitab ennetada rasket COVID-19.

13. märtsi 2021 seisuga kohaldub vaktsiini efektiivsus raske COVID-19 vastu ainult osalejatele, kes olid või ei olnud varem SARS-CoV-2 infektsiooni põdenud (tabel 4), kuna COVID-19 juhtude arv osalejatel, kellel ei olnud varasemat SARS-CoV-2 infektsiooni, oli sama mis osalejatel, kellel oli või ei olnud varasemat SARS-CoV-2 infektsiooni (nii COVID-19 mRNA vaktsiini kui ka platseeborühmas).

Tabel 4. Vaktsiini efektiivsus – raske COVID-19 esmakordne tekkimine platseebokontrolliga jälgimisperioodi jooksul osalejatel, kes olid või ei olnud varem SARS-CoV-2 infektsiooni põdenud (USA Toidu- ja Raviameti (FDA)* andmeil), pärast 1. annuse saamist või alates 7. päevast pärast 2. annuse saamist

	COVID-19 mRNA vaktsiin Juhud n1 ^a Jälgimisperioodi kestus (n2 ^b)	Platseebo Juhud n1 ^a Jälgimisperioodi kestus (n2 ^b)	Vaktsiini efektiivsuse % (95% CI ^c)
Pärast 1. annust ^d	1 8,439 ^e (22 505)	30 8,288 ^e (22 435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 päeva pärast 2. annust ^f	1 6,522 ^g (21 649)	21 6,404 ^g (21 730)	95,3 (70,9; 99,9)

Märkus. Haigusjuhud kinnitati pöördtranskriptsiooni-polümeraasi ahelreaktsiooniga (RT-PCR) ja vähemalt ühe COVID-19-ga kooskõlas oleva sümptomiga (sümptomid olid muu hulgas palavik, uus või süvenev köha, uus või süvenev düspnoe, külmavärinad, uus või süvenev lihasevalu, uus maitse- või lõhnataju kaotus, valulik kõri, diarröa või oksendamine).

* COVID-19 põhjustatud raske haigus on FDA määratluse kohaselt kinnitatud COVID-19 ja vähemalt üks järgmistest:

- puhkeseisundis esinevad kliinilised nähud, mis viitavad raskele süsteemsele haigusele (hingamissagedus ≥ 30 hingetõmmet minutis, südame löögisagedus ≥ 125 lööki minutis, hapnikuga küllastatus ruumiõhu tingimustes ja merepinna kõrgusel $\leq 93\%$ või arteriaalse vere hapniku osarõhu ja sissehingatud hapniku fraktsiooni suhe < 300 mmHg);
- hingamispuudulikkus [määratletud kui suures koguses hapniku, mitteinvasiivse ventilatsiooni, mehaanilise ventilatsiooni või kehavälise membraanoksügenatsiooni vajadus];
- tõendid šoki tekkimise kohta (süstoolne vererõhk < 90 mmHg, diastoolne vererõhk < 60 mmHg või vasopressorite kasutamise vajadus);
- oluline äge neeru-, maksa- või neuroloogiline funktsioonihäire;
- intensiivraviosakonda viimine;
- surm.

a. n1 = tulemusnäitajate määratlusele vastavate osalejate arv.

b. n2 = tulemusnäitaja riskirühma kuuluvate osalejate arv.

c. Vaktsiini efektiivsuse kahepoolne usaldusvahemik (CI) tuletatakse Clopperi ja Pearsoni meetodil, mida kohandatakse jälgimisaja põhisel.

d. Efektiivsust hinnati 1. annuse põhjal kogu (muudetud ravikavatsusega) efektiivsuspopulatsioonis, kuhu kuulusid kõik randomiseeritud osalejad, kes said vähemalt ühe annuse uuringuvaktsiini.

e. Antud tulemusnäitaja kogu jälgimisaeg 1000 inimaasta kohta kõigil uuritava tulemusnäitaja riskirühma kuuluvatel osalejatel. COVID-19 haigusjuhtude loendamise periood: pärast 1. annuse manustamist kuni jälgimisperioodi lõpuni.

f. Efektiivsuse hindamisel tugineti hinnatava efektiivsusega (7 päeva) populatsioonil, kuhu kuulusid kõik sobivad randomiseeritud osalejad, kellele tehakse kõik randomiseeritud vaktsineerimised eelnevalt kindlaksmääratud perioodil ja kellel ei ole arsti hinnangul muid olulisi kõrvalekaldeid uuringuplaanist.

g. Antud tulemusnäitaja kogu jälgimisaeg 1000 inimaasta kohta kõigil uuritava tulemusnäitaja riskirühma kuuluvatel osalejatel. COVID-19 haigusjuhtude loendamise periood: 7 päeva pärast 2. annuse manustamist kuni jälgimisperioodi lõpuni.

Efektiivsus ja immunogeensus noorukitel vanuses 12...15 aastat – pärast 2 annust

Uuringu 2 esimeses analüüsis (mis vastab järelkontrolli kestuse mediaanile > 2 kuud pärast 2. annust)

12...15-aastastel noorukitel, kelle kohta puudusid tõendid varasema infektsiooni põdemise kohta, ei esinenud haigusjuhte 1005 vaktsiini saanud osalejal ning esines 16 juhtu 978 platseebot saanud osalejal. Efektiivsuse punkthinnang on 100% (95% usaldusvahemik 75,3; 100,0). Osalejatest, kelle kohta olid või puudusid tõendid varasema infektsiooni põdemise kohta, ei esinenud haigusjuhte 1119 vaktsiini saanud osalejal ning esines 18 juhtu 1110 platseebot saanud osalejal. Ka see näitab, et efektiivsuse punkthinnang on 100% (95% usaldusvahemik 78,1; 100,0).

Uuendatud efektiivsusanalüüsid viidi läbi täiendavate kinnitatud COVID-19 juhtudega, mis lisandusid pimendatud, platseebokontrolliga jälgimise ajal, mis vastab efektiivsuspopulatsioonis järelkontrolli kestusele kuni 6 kuud pärast 2. annust.

Uuringu 2 uuendatud efektiivsusanalüüsis 12...15-aastastel noorukitel, kelle kohta puudusid tõendid varasema infektsiooni põdemise kohta, ei esinenud haigusjuhte 1057 vaktsiini saanud osalejal ning esines 28 juhtu 1030 platseebot saanud osalejal. Perioodil, mil alfa-variant oli domineeriv tüvi, oli efektiivsuse punkthinnang 100% (95% usaldusvahemik 86,8; 100,0). Osalejatest, kelle kohta olid või puudusid tõendid varasema infektsiooni põdemise kohta, ei esinenud haigusjuhte 1119 vaktsiini saanud osalejal ning esines 30 juhtu 1109 platseebot saanud osalejal. Ka see näitab, et efektiivsuse punkthinnang on 100% (95% usaldusvahemik 87,5; 100,0).

Uuringus 2 analüüsiti SARS-CoV-2 neutraliseerivate antikehade tiitreid 1 kuu pärast 2. annust juhuslikult valitud osalejate alarühmas, kellel ei olnud seroloogilisi ega virooloogilisi tõendeid varasema SARS-CoV-2 infektsiooni kohta kuni 1 kuu pärast 2. annust, ning võrreldi 12...15-aastaste noorukite (n = 190) ravivastust 16...25-aastaste osalejate omaga (n = 170).

12...15-aastaste vanuserühma võrdluses 16...25-aastaste vanuserühmaga oli geomeetriliste keskmiste tiitrite (*geometric mean titres*, GMT) suhe 1,76 ja kahepoolne 95% CI 1,47...2,10. Seega, kuna geomeetrilise keskmise suhte [*geometric mean ratio*, GMR] kahepoolse 95% CI alumine piir oli > 0,67, täideti 1,5-kordne mittehalvemuse kriteerium.

Immunogeensus \geq 18-aastastel osalejatel – pärast tõhustusannust

Comirnaty tõhustusannuse efektiivsus põhines SARS-CoV-2 vastaste 50% neutraliseerivate antikehade tiitrite (NT50) hindamisel (USA_WA1/2020) uuringus 2. Selles uuringus manustati tõhustusannus 5...8 kuud (mediaan 7 kuud) pärast teist annust. Uuringus 2, kus võrreldi 1 kuu pärast tõhustusannust ja 1 kuu pärast esmast vaktsineerimisskeemi saadud NT50 analüüsiandmeid 18...55-aastastel isikutel, kelle kohta puudusid seroloogilised või virooloogilised tõendid varasema SARS-CoV-2 infektsiooni kohta kuni 1 kuu pärast tõhustusannust, olid andmed näidanud mittehalvemust nii geomeetrilise keskmise suhte (*geometric mean ratio*, GMR) kui ka seroloogilise reaktsiooni määrade erinevuse osas. Seroloogilise vastuse saavutanuteks loeti need, kes saavutasid $NT50 \geq 4$ -kordse suurenemise võrreldes uuringueelsete näitajatega (enne esmast vaktsineerimisskeemi). Need analüüsid on kokku võetud tabelis 5.

Tabel 5. SARS-CoV-2 neutraliseerimise analüüs – NT50 (tiiter)[†] (SARS-CoV-2 USA_WA1/2020) – 1 kuu pärast tõhustusannust ja 1 kuu pärast esmast vaksineerimiskeemi kogutud GMT ja seroloogilise vastuse andmete võrdlus – osalejad vanuses 18...55 aastat, kelle kohta puudusid tõendid infektsiooni põdemise kohta kuni 1 kuu pärast tõhustusannuse saamist* –tõhustusannuse osas hinnatava immunogeensusega populatsioon[±]

Analüüs	N	1 kuu pärast tõhustusannust (95% CI)	1 kuu pärast esmast vaksineerimiskeemi (95% CI)	1 kuu pärast tõhustusannust – 1 kuu pärast esmast vaksineerimiskeemi (97,5% CI)	Mittehalvemuse eesmärk saavutatud (jah/ei)
50% neutraliseeriva tiitri geomeetiline keskmine (GMT)^b	212 ^a	2466,0 ^b (2202,6; 2760,8)	755,7 ^b (663,1; 861,2)	3,26 ^c (2,76; 3,86)	Jah ^d
Seroloogilise vastuse määr (%) 50% neutraliseeriva tiitri korral^f	200 ^e	199 ^f 99,5% (97,2%; 100,0%)	190 ^f 95,0% (91,0%; 97,6%)	4,5% ^g (1,0%; 7,9% ^h)	Jah ⁱ

Lühendid: CI = usaldusvahemik (*confidence interval*); GMR = geomeetrilise keskmise suhe (*geometric mean ratio*); GMT = geomeetrilise keskmise tiiter (*geometric mean titer*); LLOQ = kvantifitseerimise alampiir (*lower limit of quantitation*); N-binding = SARS-CoV-2 nukleoproteiini siduv; NAAT = nukleiinhappe amplifikatsiooni meetod (*nucleic acid amplification test*); NT50 = 50% neutraliseeriv tiiter; SARS-CoV-2 = raskekujulise ägeda respiratoorse sündroomiga koroonaviirus-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*).

[†] SARS-CoV-2 NT50 määramiseks kasutati SARS-CoV-2 mNeonGreeni viiruse mikroneutraliseerimise analüüsi. Analüüsis kasutatakse USA_WA1/2020 tüvest pärinevat fluorestseeruvat reporterviirust ja viiruse neutraliseerimise kinnitamiseks kasutatakse Vero rakukultuuri. Näidis-NT50 määratletakse kui vastastikune seerumilahendus, mille korral 50% viirusest neutraliseeritakse.

* Analüüsiti osalejaid, kelle kohta puudusid seroloogilised ja viroloogilised tõendid (kuni 1 kuu pärast Comirnaty tõhustusannuse saamist) SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta (st N-siduvate antikehade analüüs [seerumis] oli negatiivne ning SARS-CoV-2 ninakaapega tuvastamatu) ning kelle ninakaape uuringutulemused olid negatiivsed igal plaanivälisel visiidil kuni 1 kuu pärast tõhustusannuse manustamist.

[±] Kõigil tingimustele vastavatel osajatel, kes olid saanud 2 annust Comirnaty't (vastavalt esmasele randomiseerimisele), kellele manustati 2. annus eelmääratletud ajavahemikus (19...42 päeva jooksul pärast 1. annuse saamist) ja kes said Comirnaty tõhustusannuse, tuvastati pärast tõhustusannust vähemalt 1 kehtiv ja kindlaksmääratud immunogeensusnäitaja (sobivas ajavahemikus, st 28...42 päeva jooksul pärast tõhustusannust tehtud vereanalüüsi andmeil) ja neil ei olnud arsti hinnangul muid olulisi kõrvalekaldeid uuringuplaanist.

- n = osalejate arv, kellel on mõlemas proovivõtu ajapunktis tehtud, spetsiifilisse ajavahemikku jäävate analüüside kehtivad ja kindlad tulemused.
- GMT-d ja kahepoolsed 95% usaldusvahemikud arutati tiitrite keskmise logaritmi ja vastavate usaldusvahemike astendamise (Student T jaotuse alusel). Analüüsitulemustele, mille väärtus jäi alla LLOQ, määrati väärtuseks $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- GMR-id ja kahepoolsed 97,5% usaldusvahemikud arutati analüüsi logaritmidest keskmiste erinevuste ja vastavate usaldusvahemike astendamise (Student T jaotuse alusel).
- Mittehalvemus kinnitatakse juhul, kui GMR-i kahepoolse 97,5% usaldusvahemiku alampiir on $> 0,67$ ja GMR-i punkthinnang on $\geq 0,80$.
- n = osalejate arv, kellel on uuringu alguses, 1 kuu pärast 2. annuse saamist ja 1 kuu pärast tõhustusannuse saamist tehtud, spetsiifilisse ajavahemikku jäävate analüüside kehtivad ja kindlad tulemused. Neid väärtuseid kasutatakse nimetajatena osakaalu arvutamisel.
- Osalejate arv, kellel oli antud analüüsile antud annuse / proovivõtu ajapunktis seroloogiline vastus. Täpne kahepoolne usaldusvahemik, mille arvutamiseks kasutati Clopperi-Pearsoni meetodit.
- Osakaalude erinevus, mille väljendamiseks kasutati protsenti (1 kuu pärast tõhustusannust – 1 kuu pärast 2. annust).
- Kohandatud kahepoolne usaldusvahemik (Waldi meetodil) osakaalude erinevuse väljatoomiseks, mille väljendamiseks kasutati protsenti.
- Mittehalvemus kinnitatakse juhul, kui osakaalude erinevuse kahepoolse 97,5% usaldusvahemiku alampiir on $> -10\%$.

Vaktsiini suhteline efektiivsus ≥ 16 -aastastel osalejatel – pärast tõhustusannust

Platseebokontrolliga tõhustusannuse uuringu 4 efektiivsuse vaheanalüüsis, mis viidi läbi ligikaudu 10 000 uuringust 2 värvatud osalejaga vanuses ≥ 16 aastat, hinnati kinnitatud COVID-19 juhte, mis tekkisid vähemalt 7 päeva pärast tõhustusannuse manustamist kuni andmete kogumise lõppkuupäevani 5. oktoobril (tõhustusannuse järelkontrolli mediaan 2,5 kuud). Tõhustusannus manustati 5...13 kuud (mediaan 11 kuud) pärast teist annust. Hinnati esmase vaktsineerimisskeemi järgselt manustatud Comirnaty tõhustusannuse efektiivsust võrreldes platseeborühmas osalenutega, kellele tehti ainult esmane vaktsineerimisskeem.

Tabelis 6 on esitatud vaktsiini suhtelise efektiivsuse andmed ≥ 16 -aastastel osalejatel, kelle kohta puudusid tõendid varasema SARS-CoV-2 infektsiooni põdemise kohta. Vaktsiini suhteline efektiivsus patsientidel, kelle kohta olid või puudusid tõendid varasema SARS-CoV-2 infektsiooni põdemise kohta, oli 94,6% (95% usaldusvahemik 88,5...97,9%), mis sarnanes neil osalejatel täheldatule, kelle kohta puudusid tõendid varasema infektsiooni põdemise kohta. Seitse päeva pärast tõhustusannuse saamist täheldatud esmase COVID-19 juhtudest 7 tekkisid Comirnaty rühmas ja 124 platseeborühmas.

Tabel 6. Vaktsiini efektiivsus – COVID-19 esmakordne tekkimine alates 7. päevast pärast tõhustusannuse saamist – ≥ 16 -aastased osalejad, kelle kohta puudusid tõendid infektsiooni põdemise kohta – hinnatava efektiivsusega populatsioon

COVID-19 esmakordne tekkimine alates 7. päevast pärast tõhustusannuse saamist osalejatel, kelle kohta puudusid tõendid SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta*			
	Comirnaty N ^a = 4695 Juhud n1 ^b Jälgimisaeg ^c (n2 ^d)	Platseebo N ^a = 4671 Juhud n1 ^b Jälgimisaeg ^c (n2 ^d)	Vaktsiini suhteline efektiivsus ^e % (95% CI ^f)
COVID-19 esmakordne tekkimine alates 7. päevast pärast tõhustusannuse saamist	6 0,823 (4659)	123 0,792 (4614)	95,3 (89,5; 98,3)

Märkus. Haigusjuhud kinnitati pöördtranskriptsiooni-polümeraasi ahelreaktsiooniga (RT-PCR) ja vähemalt ühe COVID-19-ga kooskõlas oleva sümptomiga (sümptomid olid muu hulgas palavik, uus või süvenev kõha, uus või süvenev düspnoe, külmavärinad, uus või süvenev lihasevalu, uus maitse- või lõhnataju kaotus, valulik kõri, diarröa või oksendamise).

* Analüüsiti osalejaid, kelle kohta puudusid seroloogilised ja virooloogilised tõendid (enne 7 päeva möödumist tõhustusannuse saamisest) SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta (st N-siduvate antikehade analüüs [seerumis] oli 1. visiidil negatiivne ning SARS-CoV-2 1. visiidil ninakaapega tuvastamatu ning ninakaape uuringutulemused olid negatiivsed igal plaanivälisel visiidil enne 7 päeva möödumist tõhustusannuse manustamisest).

- N = konkreetsetes rühmas osalejate arv.
- n1 = tulemusnäitajate määratlusele vastavate osalejate arv.
- Antud tulemusnäitaja kogu jälgimisaeg 1000 inimaasta kohta kõigil uuritava tulemusnäitaja riskirühma kuuluvatel osalejatel. COVID-19 haigusjuhtude loendamise periood: 7 päeva pärast tõhustusannuse manustamist kuni jälgimisperioodi lõpuni.
- n2 = tulemusnäitaja riskirühma kuuluvate osalejate arv.
- Vaktsiini suhteline efektiivsus Comirnaty tõhustusannuse rühmas võrreldes platseeborühmaga (tõhustusannuseta).
- Vaktsiini suhtelise efektiivsuse kahepoolne usaldusvahemik (CI) tuletatakse Clopperi ja Pearsoni meetodil, mida kohandatakse jälgimisaaja põhisel.

Tõhustusannuse immunogeensus pärast esmast vaktsineerimist teise müügiluba omava COVID-19 vaktsiiniga

Comirnaty tõhustusannuse (30 mikrogrammi) efektiivsus isikutel, kelle esmane vaktsineerimisskeem oli lõpule viidud teise müügiluba omava COVID-19 vaktsiiniga (heteroloogne tõhustusannus), tuletatakse sõltumatu riikliku terviseinstituudi (National Institute of Health, NIH) I/II faasi avatud kliinilise uuringu (Ameerika Ühendriikides korraldatud uuring NCT04889209) immunogeensususe andmetest. Selles uuringus said täiskasvanud (vanuses 19...80 aastat), kelle esmane vaktsineerimisskeem Moderna 100 mikrogrammi kaheannuselise seeriaga (N = 51, keskmine vanus 54 \pm 17 aastat), Jansseni vaktsiini ühekordse annusega (N = 53, keskmine vanus 48 \pm 14 aastat) või Comirnaty 30 mikrogrammi kaheannuselise seeriaga (N = 50, keskmine vanus 50 \pm 18) oli lõpule viidud vähemalt 12 nädalat enne

uuringusse kaasamist ja kes ei teatanud SARS-CoV-2 infektsioonist, Comirnaty tõhususannuse (30 mikrogrammi). Comirnaty tõhususannus kutsus Jansseni, Moderna ja Comirnaty esmase vaktsineerimiskeemi järgselt esile neutraliseerivate antikehade tiitrite vastavalt 36-, 12- ja 20-kordse suurenemise.

Comirnaty heteroloogset tõhususannust hinnati ka mitmekeskuselises randomiseeritud, kontrollrühmaga II faasi uuringus CoV-BOOST (EudraCT 2021-002175-19), kus hinnati kolmanda tõhususannuse efektiivsust COVID-19 vastu. Uuringus osalenud 107 täiskasvanut (keskmine vanus 71 aastat, kvartiilide vahemik 54...77 aastat) randomiseeriti vähemalt 70 päeva pärast AstraZeneca COVID-19 vaktsiini kahe annuse saamist. Pärast AstraZeneca COVID-19 vaktsiini esmast seeriat suurenes pseudoviiruse (metsiktüüpi) neutraliseerivate antikehade tiitri (NT50) GMR-kordne muutus Comirnaty heteroloogse tõhususannuse korral (n = 95) 21,6 korda.

Immunogeensus > 55-aastastel osalejatel – pärast Comirnaty (30 mikrogrammi) tõhususannust (neljandat annust)

Uuringu 4 (alamuuring E) alarühma vaheanalüüsis manustati 305 üle 55-aastasele täiskasvanule, kes olid saanud kolm annust Comirnaty't, Comirnaty (30 mikrogrammi) tõhususannus (neljas annus) 5...12 kuud pärast 3. annuse saamist. Andmed immunogeensususe alarühma kohta vt tabel 7.

Immunogeensus 18...≤ 55-aastastel osalejatel pärast Comirnaty (30 mikrogrammi) tõhususannust (neljandat annust)

Alamuuringus D [uuringu 2 (III faas) ja uuringu 4 (III faas) alarühm] manustati 325 osalejale vanuses 18...≤ 55 aastat, kes olid saanud kolm annust Comirnaty't, Comirnaty (30 mikrogrammi) tõhususannus (neljas annus) 90...180 päeva pärast 3. annuse saamist. Andmed immunogeensususe alarühma kohta vt tabel 7.

Tabel 7. Immunogeensusandmete kokkuvõte nende uuringu C4591031 alamuuringus D (2. kohort, kogu laiendatud rühm) ja alamuuringus E (laiendatud kohort, immunogeensususe alarühm) osalejate kohta, kes said tõhususannusena Comirnaty 30 mikrogrammi – osalejad, kelle kohta puudusid tõendid infektsiooni põdemise kohta kuni 1 kuu pärast tõhususannuse saamist – hinnatava immunogeensususega populatsioon

	Annus / proovivõtu ajapunkt ^a	Alamuuring D (18...≤ 55-aastased) Comirnaty 30 mikrogrammi		Alamuuring E (> 55-aastased) Comirnaty 30 mikrogrammi	
		N ^b	GMT (95% CI ^d)	N ^b	GMT (95% CI ^d)
SARS-CoV-2 neutraliseerimise analüüs – Omicron BA.1 – NT50 (tiiter)	1 / enne vaktsineerimist	226	315,0 (269,0; 368,9)	167	67,5 (52,9; 86,3)
	1 / 1 kuu	228	1063,2 (935,8; 1207,9)	163	455,8 (365,9; 567,6)
SARS-CoV-2 neutraliseerimise analüüs – võrdlustüvi – NT50 (tiiter)	1 / enne vaktsineerimist	226	3999,0 (3529,5; 4531,0)	179	1389,1 (1142,1; 1689,5)
	1 / 1 kuu	227	12009,9 (10744,3; 13424,6)	182	5998,1 (5223,6; 6887,4)
Seroloogilise vastuse määr 1 kuu pärast 4. annust		N^c	n^e (%) (95% CI^f)	N^c	n^e (%) (95% CI^f)
SARS-CoV-2 neutraliseerimise analüüs – Omicron BA.1 – NT50 (tiiter)	1 / 1 kuu	226	91 (40,3%) (33,8; 47,0)	149	85 (57,0%) (48,7; 65,1)
SARS-CoV 2 neutraliseerimise analüüs – võrdlustüvi – NT50 (tiiter)	1 / 1 kuu	225	76 (33,8%) (27,6; 40,4)	179	88 (49,2%) (41,6; 56,7)

Lühendid: CI = usaldusvahemik (*confidence interval*); GMT = geomeetrilise keskmise tiiter (*geometric mean titer*); LLOQ = kvantifitseerimise alampiir (*lower limit of quantitation*); N-binding = SARS-CoV-2

nukleoproteiini siduv; NAAT = nukleiinhappe amplifikatsiooni meetod (*nucleic acid amplification test*); NT50 = 50% neutraliseeriv tiiter; SARS-CoV-2 = raskekujulise ägeda respiratoorse sündroomiga koroonaviirus-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*).

Märkus. Mediaanaeg Comirnaty 30 mikrogrammi 3. ja 4. annuse manustamise vahel on alamuuringu D 2. kohordis 4,0 kuud ja alamuuringu E laiendatud kohordis 6,3 kuud.

Märkus. Alamuuringu D kogu laiendatud rühm = 2. kohort, välja arvatud uuringueelne kontrollrühm (*sentinel group*); alamuuringu E immunogeensuse alarühm = 230 osalejast koosnev juhuslik valim igas vaktsiinirühmas, mis valiti laiendatud kohordist.

Märkus. Analüüsi osalejaid, kelle kohta puudusid seroloogilised ja virooloogilised tõendid (enne 1 kuu pärast uuringuvaktsiini manustamist võetud vereproovi) SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta (st N-siduvate antikehade analüüs [seerumis] oli negatiivne uuringuvaktsiini manustamise visiidil ja 1 kuu pärast uuringuvaktsiini manustamist toimunud visiidil ning ninakaape uuringutulemused olid negatiivsed uuringuvaktsiini manustamise visiidil ja igal plaanivälisel visiidil enne 1 kuu pärast uuringuvaktsiini manustamist võetud vereproovi) ja kes ei olnud varem COVID-19 põdenud.

Märkus. Seroloogiline vastus on määratletud kui ≥ 4 -kordne suurenemine võrreldes uuringueelsete näitajatega (enne uuringuvaktsiini manustamist). Kui uuringueelne näitaja on väiksem kui LLOQ, peetakse vaktsineerimisjärgset näitajat $\geq 4 \times$ LLOQ seroloogiliseks vastuseks.

- a. Uuringuplaaniga kindlaks määratud vereproovi võtmise ajad.
- b. N = osalejate arv, kellel on antud proovide võtmise ajapunktides konkreetse analüüsi kehtivad ja kindlad analüüsitulemused.
- c. N = osalejate arv, kellel on nii vaktsineerimiselsetes ajapunktides kui ka antud proovide võtmise ajapunktides konkreetse analüüsi kehtivad ja kindlad analüüsitulemused.
- d. GMT-d ja kahepoolsed 95% usaldusvahemikud arutati tiitrite keskmise logaritmi ja vastavate usaldusvahemike astendamise (Student T jaotuse alusel). Analüüsitulemustele, mille väärtus jäi alla LLOQ, määrati väärtuseks $0,5 \times$ LLOQ.
- e. n = nende osalejate arv, kellel oli antud analüüsile antud proovivõtu ajapunktis seroloogiline vastus.
- f. Täpne kahepoolne usaldusvahemik, mille arvutamiseks kasutati Clopperi-Pearsoni meetodit.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Comirnaty'ga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta COVID-19 ennetamises (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Ei kohaldata.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Korduvtoksilisuse, reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Üldine toksilisus

Rottidel, kellele manustati intramuskulaarselt Comirnaty't (inimesele mõeldud 3 täisannust üks kord nädalas, mille tagajärjel on kontsentratsioonid rottidel kehakaalu erinevuste tõttu suhteliselt suuremad), tekkisid süstekoha tursed ja erütem ning suurenes vere valgeliblede (sh basofiilide ja eosinofiilide) arv, mis on kooskõlas põletikulise ravivastusega; lisaks täheldati portaalhepatotsüütide vakuoliseerumist (ilma maksakahjustusteta). Kõik toimed olid pöörduvad.

Genotoksilisus/kartsinogeensus

Genotoksilisuse ega kartsinogeensuse uuringuid ei tehtud. Eeldatakse, et vaktsiini koostisosadel (lipiidid ja mRNA) ei ole genotoksilist potentsiaali.

Reproduktsioonitoksilisus

Reproduktsiooni- ja arengutoksilisust uuriti rottidega tehtud fertiilsuse ja arengutoksilisuse kombineeritud uuringus, kus emasetele rottidele manustati intramuskulaarselt Comirnaty't enne paaritumist ja tiinuse ajal (inimesele mõeldud 4 täisannust, mille tagajärjel on kontsentratsioonid rottidel kehakaalu erinevuste tõttu suhteliselt suuremad; annused manustati ajavahemikus alates 21. päevast enne paaritumist kuni 20. tiinuspäevani). SARS-CoV-2 neutraliseerivad antikehareaktsioonid tekkisid nii emasloomadel (ajavahemikus alates enne paaritumist kuni uuringu lõpuni 21. postnataalsel päeval) kui ka loodetel ja järglastel. Vaktsiiniga seotud toimeid emasloomade viljakusele, tiinusele ega embrüofetaalsele/järglaste arengule ei olnud. Vaktsiini platsentabarjääri läbimise või piimaga eritumise kohta andmed puuduvad.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

((4-hüdroksübutüül)asaandiüül)bis(heksaan-6,1-diüül)bis(2-heksüüldekanoaat) (ALC-0315)

2-[(polüetüleenglükool)-2000]-N,N-ditetradetsüülatssetamiid (ALC-0159)

1,2-distearoüül-sn-glütsero-3-fosfokoliin (DSPC)

Kolesterool

Kaaliumkloriid

Kaaliumdivesinikfosfaat

Naatriumkloriid

Dinaatriumfosfaatdihüdraat

Sahharoos

Süstevesi

Naatriumhüdroksiid (pH kohandamiseks)

Vesinikkloriidhape (pH kohandamiseks)

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal

Külmunud viaal

2 aastat säilitamisel temperatuuril -90 °C ... -60 °C .

Avamata viaale võib 2 aastase kõlblikkusaja perioodil hoida ja transportida ühe kuni 2-nädalase perioodi jooksul temperatuuril -25 °C ... -15 °C ning seejärel vial uuesti temperatuurile -90 °C ... -60 °C .

Kui viaale on säilitatud külmutatult temperatuuril -90 °C ... -60 °C , võib vaktsiini 195 vialiga pakendid lasta üles sulada temperatuuril 2 °C ... 8 °C 3 tunni jooksul või üksikud vialid lasta üles sulada toatemperatuuril (kuni 30 °C) 30 minuti jooksul.

Ülessulanud viaal

1 kuu temperatuuril 2 °C ... 8 °C 2 aastase kõlblikkusaja jooksul.

Selle ühekuulise kõlblikkusaja perioodil, säilitades ravimit temperatuuril 2 °C ... 8 °C , võib seda transportida kuni 48 tunni jooksul.

Avamata viaale võib hoida enne kasutamist kuni 2 tundi temperatuuril kuni 30 °C .

Ülessulanud viaale võib käsitseda tavapärase valgustusega tubastes tingimustes.

Ülessulanud vaktsiini ei tohi uuesti külmutada.

Sügavkülmast väljavõetud vaktsiini käsitlemine erinevatel temperatuuridel

Stabiilsusandmed näitavad, et ravim säilib avamata viaalis kuni:

- 24 tundi, kui seda hoitakse temperatuuril $-3\text{ °C}...2\text{ °C}$;
- Kokku 4 tundi, kui seda hoitakse temperatuuril $8\text{ °C}...30\text{ °C}$; see hõlmab maksimaalselt 2 tundi temperatuuril kuni 30 °C , nagu eespool kirjeldatud.

See teave on mõeldud tervishoiutöötajate juhendamiseks ainult ajutiste temperatuurikõikumiste korral.

Ülimadalal temperatuuril ($< -60\text{ °C}$) hoitud külmunud viaalide asukoha vahetamine

- Suletud kaanega viaalialuseid, millel on 195 ülimadala temperatuuriga sügavkülmast ($< -60\text{ °C}$) välja võetud viaali, võib hoida temperatuuril kuni 25 °C kuni 5 minutit.
- Avatud kaanega viaalialuseid või viaalialuseid, millel on vähem kui 195 ülimadala temperatuuriga sügavkülmast ($< -60\text{ °C}$) välja võetud viaali, võib hoida temperatuuril kuni 25 °C kuni 3 minutit.
- Kui viaalialused on pärast hoidmist temperatuuril kuni 25 °C sügavkülmkambrisse tagasi viidud, ei tohi neid sealt uuesti välja võtta enne, kui alles vähemalt 2 tunni möödumisel.

Temperatuuril $-25\text{ °C}...-15\text{ °C}$ hoitud külmunud viaalide asukoha vahetamine

- Suletud kaanega viaalialuseid, millel on 195 sügavkülmast ($-25\text{ °C}...-15\text{ °C}$) välja võetud viaali, võib hoida temperatuuril kuni 25 °C kuni 3 minutit.
- Avatud kaanega viaalialuseid või viaalialuseid, millel on vähem kui 195 sügavkülmast ($-25\text{ °C}...-15\text{ °C}$) välja võetud viaali, võib hoida temperatuuril kuni 25 °C kuni 1 minut.

Kui viaal on viaalialuselt eemaldatud, tuleb see kasutamiseks lasta üles sulada.

Lahjendatud ravim

Pärast lahjendamist naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega on dispersiooni kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus, k.a transpordi ajal, tõestatud 6 tunni jooksul temperatuuril $2\text{ °C}...30\text{ °C}$. Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada, v.a juhud, mil lahjendamismeetod välistab mikrobioloogilise saastatuse riski. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab kasutusaegse säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida sügavkülmas temperatuuril $-90\text{ °C}...-60\text{ °C}$.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Säilitamise ajal tuleb vähendada valguse ligipääsu ning kaitsta otsese päikesevalguse ja ultraviolettkiirguse eest.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi ülessulamist ja lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

0,45 ml kontsentraati 2 ml läbipaistvas mitmeannuselises viaalis (I tüüpi klaasist), mis on suletud punnkorgi (sünteesilisest broombutüülkummist) ja kinnitatud alumiiniumümbrisega, millel on eemaldatav lilla plastkate. Ühes viaalis on 6 annust, vt lõik 6.6.

Pakendi suurus: 195 viaali.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kasutamiseelse käsitlemise juhend

Süstedispersiooni steriilsuse tagamiseks peab Comirnaty't ettevalmistav tervishoiutöötaja järgima aseptika nõudeid.

- **Veenduge**, et viaalil oleks **lilla plastkate** ja ravimi **nimetus oleks Comirnaty 30 mikrogrammi/annuses süstedispersiooni kontsentratsioon** (12-aastased ja vanemad).
- Kui viaalil on muu ravimi nimetus, vt vastava ravimvormi ravimi omaduste kokkuvõtet.
- Viaale hoitakse külmutatuna ja need tuleb enne lahjendamist lasta üles sulada. Külmutatud viaalid tuleb ülessulamiseks viia ruumi, mille temperatuur on 2 °C...8 °C; 195 viaaliga pakendi ülessulamine võib võtta 3 tundi. Teise võimalusena võib külmutatud viaale lasta üles sulada ka 30 minuti jooksul temperatuuril kuni 30 °C ning seejärel kohe ära kasutada.
- Avamata viaale võib **hoida kuni 1 kuu temperatuuril 2 °C...8 °C**, ületamata trükitud kõlblikkusaega (EXP). Selle ühekuulise kõlblikkusaja perioodil, säilitades ravimit temperatuuril 2 °C...8 °C, võib seda transportida kuni 48 tunni jooksul.
- Laske ülessulanud dispersiooniga viaalidel soojeneda toatemperatuurini. Enne kasutamist võib avamata viaale hoida kuni 12 tundi temperatuuril kuni 30 °C. Ülessulanud viaale võib käsitseda tavapärase valgustusega tubastes tingimustes.

Lahjendamine

- Enne lahjendamist pöörake viaali ettevaatlikult 10 korda ümber. Mitte loksutada.
- Enne lahjendamist võib ülessulanud dispersioon sisaldada valgeid või valkjaid läbipaistmatuid amorfseid osakesi.
- Ülessulanud vaktsiini tuleb lahjendada originaalviaalis **1,8 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega**, kasutades 21 G või peenemat nõela ja järgides aseptika nõudeid.
- Enne nõela väljatõmbamist viaali punnkorgist tasakaalustage rõhk viaalis, tõmmates tühja lahjendussüstlasse 1,8 ml õhku.
- Pöörake viaale lahjendatud dispersiooniga ettevaatlikult 10 korda ümber. Mitte loksutada.
- Lahjendatud vaktsiin peab olema valkjas, ilma nähtavate osakesteta dispersioon. Kui lahjendatud vaktsiinis on nähtavaid osakesi või kui selle värv on muutunud, ei tohi seda kasutada.
- Pärast lahjendamist tuleb viaalidele märkida õige **aegumiskuupäev ja -kellaeg**.
- **Pärast lahjendamist** hoida temperatuuril 2 °C...30 °C ja kasutada **6 tunni** jooksul, sh transpordile kulunud aeg.
- Lahjendatud dispersiooni ei tohi lasta külmuda ja seda ei tohi loksutada. Kui hoiate lahjendatud dispersiooni külmkapis, laske sellel enne kasutamist toatemperatuurini soojeneda.

0,3 ml annuste ettevalmistamine

- Pärast lahjendamist sisaldab viaal 2,25 ml ning sellest saab välja tõmmata kuus 0,3 ml annust.
- Järgides aseptika nõudeid puhastage viaali punnkork ühekordse antiseptilise tamponiga.
- Tõmmake viaalist 0,3 ml Comirnaty't.
Kuuenda annuse väljatõmbamiseks ühest viaalist tuleb kasutada **väikese tühimahuga süstlaid ja/või nõelu**. Süstla ja nõela kombinatsiooni tühimaht ei tohi olla suurem kui 35 mikrolitrit. Standardsete süstalde ja nõelte kasutamise korral ei pruugi ühes viaalis olla kuuenda annuse väljatõmbamiseks piisavalt vaktsiini.
- Üks vaktsiiniannus peab olema 0,3 ml.
- Kui viaali jäänud vaktsiinist ei piisa täielikuks 0,3 ml annuseks, tuleb viaal ja järelejäänud vaktsiin hävitada.
- Hävitage kasutamata vaktsiin 6 tunni möödumisel pärast lahjendamist.

Hävitamine

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Saksamaa
Telefon: +49 6131 9084-0
Faks: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

8. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/20/1528/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 21. detsember 2020
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 10. oktoober 2022

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Comirnaty 30 mikrogrammi/annuses süstedispersioon
COVID-19 mRNA vaktsiin

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Ravim on üheannuselises või mitmeannuselises halli plastkorgiga viaalis. Enne kasutamist mitte lahjendada.

Üks üheannuseline viaal sisaldab ühte 0,3 ml annust, vt lõigud 4.2 ja 6.6.

Üks mitmeannuseline viaal (2,25 ml) sisaldab kuut 0,3 ml annust, vt lõigud 4.2 ja 6.6.

Üks annus (0,3 ml) sisaldab 30 mikrogrammi tosinameraani, COVID-19 mRNA vaktsiini (modifitseeritud nukleosiidiga, lipiidsetes nanoosakestes).

Tosinameraan on üheaheelaline 5'-cap struktuuriga informatsiooni-RNA (*messenger RNA*, mRNA), toodetud *in vitro* rakuvaba transkriptsiooni teel vastavat SARS-CoV-2 viiruse ogavalku (S-valku) kodeerivalt matriits-DNA-lt.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstedispersioon.

Vaktsiin on valge kuni valkjas külmutatud dispersioon (pH 6,9...7,9).

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Comirnaty 30 mikrogrammi/annuses süstedispersioon on näidustatud 12-aastaste ja vanemate isikute aktiivseks immuniseerimiseks, et ennetada SARS-CoV-2 poolt põhjustatud COVID-19.

Vaktsiini kasutamine peab toimuma kooskõlas ametlike juhenditega.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

12-aastased ja vanemad isikud

Comirnaty manustatakse ühekordse 0,3 ml intramuskulaarse süstena 12-aastastele ja vanematele isikutele, olenemata sellest, kas vaktsineeritavat on eelnevalt COVID-19 vastu vaktsineeritud või mitte (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Isikutele, keda on eelnevalt COVID-19 vastu vaktsineeritud, tuleb Comirnaty't manustada vähemalt 3 kuud pärast COVID-19 vaktsiini viimase annuse saamist.

Raske immuunpuudulikkusega 12-aastased ja vanemad isikud

Isikutele, kellel on raske immuunpuudulikkus, võib manustada täiendavaid annuseid riiklike juhendite kohaselt (vt lõik 4.4).

Lapsed

Kuuekuustele ja vanematele imikutele ning alla 12-aastastele lastele on saadaval lastele mõeldud ravimvormid. Üksikasjad leiate teiste ravimvormide ravimi omaduste kokkuvõttest.

Vaktsiini ohutus ja efektiivsus imikutel vanuses < 6 kuud ei ole veel tõestatud.

Eakad

Eakatel vanuses ≥ 65 aastat ei ole vaja annust kohandada.

Manustamisviis

Comirnaty 30 mikrogrammi/annuses süstedispersiooni tuleb manustada intramuskulaarselt (vt lõik 6.6). Enne kasutamist mitte lahjendada.

Eelistatud süstekoht on õlavarre deltalihas.

Vaktsiini ei tohi süstida intravaskulaarselt, subkutaanselt ega intradermaalselt.

Vaktsiini ei tohi segada samas süstlas mitte ühegi teise vaktsiini ega ravimpreparaadiga.

Ettevaatusabinõud enne vaktsiini manustamist vt lõik 4.4.

Vaktsiini ülessulamise, käsitsemise ja hävitamise juhised vt lõik 6.6.

Üheannuselised viaalid

Comirnaty üheannuselised viaalid sisaldavad ühte 0,3 ml vaktsiiniannust.

- Tõmmake välja üks 0,3 ml annus Comirnaty't;
- hävitage viaal ja järelejäänud vaktsiin;
- annuse saamiseks ei tohi kokku koguda vaktsiini jääke erinevatest viaalidest.

Mitmeannuselised viaalid

Comirnaty mitmeannuselised viaalid sisaldavad kuut 0,3 ml vaktsiiniannust. 6 annuse väljatõmbamiseks ühest viaalist tuleb kasutada väikese tühimahuga süstlaid ja/või nõelu. Süstla ja nõela kombinatsiooni tühimaht ei tohi olla suurem kui 35 mikrolitrit. Standardsete süstalde ja nõelte kasutamise korral ei pruugi ühes viaalis olla kuuenda annuse väljatõmbamiseks piisavalt vaktsiini. Järgmised nõuded kohalduvad olenemata süstla ja nõela tüübist:

- üks vaktsiiniannus peab olema 0,3 ml;
- kui viaali jäänud vaktsiinist ei piisa täielikuks 0,3 ml annuseks, tuleb viaal ja järelejäänud vaktsiin hävitada;
- annuse saamiseks ei tohi kokku koguda vaktsiini jääke erinevatest viaalidest.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Üldised soovitused

Ülitundlikkus ja anafülaksia

Teatatud on anafülaksia juhtudest. Vaktsiini manustamise järgselt tekkida võiva anafülaktilise reaktsiooni korral peab olema kiiresti kättesaadav asjakohane meditsiiniline abi ja järelevalve.

Vaktsineerituid tuleb pärast vaktsiini manustamist vähemalt 15 minutit hoolikalt jälgida. Neile, kellel tekkis pärast Comirnaty eelneva annuse manustamist anafülaksia, et tohi järgmist annust manustada.

Müokardiit ja perikardiit

Comirnaty'ga vaktsineerimise järel esineb müokardiidi ja perikardiidi suurenenud risk. Need seisundid võivad tekkida juba mõne päeva jooksul pärast vaktsineerimist ja on esinenud peamiselt 14 päeva jooksul pärast vaktsineerimist. Neid on täheldatud sagedamini pärast teist vaktsineerimist ja sagedamini noorematel meestel (vt lõik 4.8). Olemasolevad andmed näitavad, et enamik juhte paraneb. Mõnedel juhtudel oli vajalik intensiivravi ning on esinenud surmaga lõppenud juhte.

Tervishoiutöötajad peavad olema valvsad müokardiidi ja perikardiidi nähtude ja sümptomite suhtes. Vaktsineeritavatele (sh lapsevanematele ja hooldajatele) tuleb selgitada, et nad pöörduksid otsekohe arsti poole, kui neil tekivad pärast vaktsineerimist müokardiidile või perikardiidile viitavad sümptomid, näiteks (äge ja püsiv) rindkerevalu, raskendatud hingamine või südamepekslemine.

Tervishoiutöötajad peavad selle seisundi diagnoosimisel ja ravimisel järgima ravijuhendit ja/või konsulteerima spetsialistidega.

Ärevusega seotud reaktsioonid

Seoses vaktsineerimisprotseduuriga võivad tekkida ärevusega seotud reaktsioonid, sh vasovagaalsed reaktsioonid (sünkoop), hüperventilatsioon või stressiga seotud reaktsioonid (nt pearinglus, palpitatsioonid, südame löögisageduse kiirenemine, vererõhu muutused, paresteesia, hüpesteesia ja higistamine). Stressiga seotud reaktsioonid on ajutised ja isemööduvad. Inimestel soovitatakse pöörduda vaktsineerija poole ning paluda neil sümptomeid hinnata. Minestamise tagajärjel tekkida võivate vigastuste vältimiseks tuleb kindlasti tarvitusele võtta ettevaatusabinõud.

Kaasuvad haigused

Palavikuga kulgeva ägeda haigusega või ägeda infektsiooniga isikutel tuleb vaktsineerimine edasi lükata. Kerge infektsiooni ja/või madala palaviku korral ei pea vaktsineerimisega ootama.

Trombotsütopeeniat ja hüübimishäired

Nagu teiste intramuskulaarsete süstete puhul, tuleb vaktsiini manustada ettevaatusega isikutele, kes saavad ravi antikoagulantidega või kellel on trombotsütopeenia või mis tahes hüübimishäire (nt hemofiilia), kuna neil isikutel võib pärast intramuskulaarset manustamist tekkida veritsus või verevalumid.

Immuunpuudulikkusega isikud

Immuunpuudulikkusega isikutel, sh immunosuppressantidega ravi saavatel isikutel ei ole vaktsiini efektiivsust ja ohutust hinnatud. Immuunpuudulikkusega isikutel võib Comirnaty olla vähem efektiivne.

Kaitse kestus

Vaktsiini pakutava kaitse kestus ei ole teada, kuna seda alles piiritletakse käimasolevate kliiniliste uuringutega.

Vaktsiini efektiivsuse piirangud

Nagu kõikide vaktsiinide puhul, ei pruugi ka Comirnaty olla efektiivne kõigil vaktsineeritutel. Täieliku kaitse tekkimiseks pärast vaktsineerimist võib kuluda kuni 7 päeva.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole uuritud.

Comirnaty manustamist koos teiste vaktsiinidega ei ole uuritud.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Suur hulk vaatlusandmeid rasedate kohta, keda vaktsineeriti Comirnaty'ga raseduse teisel ja kolmandal trimestril, ei ole näidanud ebasoodsa lõpptulemusega raseduste sagenemist. Ehkki andmed raseduse lõpptulemuste kohta pärast vaktsineerimist esimesel trimestril on hetkel piiratud, ei ole täheldatud raseduse katkemise riski suurenemist. Loomkatsed ei näita otsest ega kaudset kahjulikku toimet rasedusele, embrüofetaalsele arengule, sünnitusele ega postnataalsele arengule (vt lõik 5.3). Comirnaty't võib kasutada raseduse ajal.

Imetamine

Kuna Comirnaty süsteemne toime imetaval naisel on ebaoluline, siis toimet rinnaga toidetavale vastsündinule/imikule ei ole oodata. Pärast vaktsineerimist rinnaga toitvate naiste vaatlusandmed ei ole näidanud kõrvaltoimete riski rinnaga toidetavatele vastsündinutele/imikutele. Comirnaty't võib kasutada imetamise ajal.

Fertiilsus

Loomkatsed ei näita otsest ega kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Comirnaty ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Samas võivad mõned lõigus 4.8 mainitud kõrvaltoimed ajutiselt mõjutada teie autojuhtimise või masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Osalejad vanuses ≥ 16 aastat – pärast 2 annust

Uuringus 2 manustati kokku 22 026 osalejale vanuses ≥ 16 aastat vähemalt 1 annus Comirnaty't ja kokku 22 021 osalejale vanuses ≥ 16 aastat manustati platseebot (sh noorukid vanuses 16...17 aastat, kellest 138-le manustati vaktsiini ja 145-le platseebot). Kokku 20 519 osalejale vanuses ≥ 16 aastat manustati 2 annust Comirnaty't.

Uuringu 2 andmete analüüsimise ajaks (platseebokontrolliga pimendatud jälgimisperioodi (kuni osalejate pimemenetluse lõpetamise kuupäevadeni) andmete kogumise lõppkuupäev oli 13. märts 2021) oli ≥ 4 kuud pärast teise annuse manustamist kokku jälgitud 25 651 (58,2%) osalejat (13 031 Comirnaty rühmas ja 12 620 platseeborühmas) vanuses ≥ 16 aastat. Hinnati kokku 15 111 (7704 Comirnaty rühmas ja 7407 platseeborühmas) 16...55-aastast osalejat ja kokku 10 540 (5327 Comirnaty rühmas ja 5213 platseeborühmas) ≥ 56 -aastast osalejat.

Kõige sagedasemad kõrvaltoimed 16-aastastel ja vanematel osalejatel, kes said 2 annust, olid valu süstekohas ($> 80\%$), väsimus ($> 60\%$), peavalu ($> 50\%$), müalgia ($> 40\%$), külmavärinad ($> 30\%$), artralgia ($> 20\%$) ning pürektsia ja turse süstekohas ($> 10\%$); kõrvaltoimed olid üldjuhul kerge või mõõduka intensiivsusega ja taandusid mõne päeva jooksul pärast vaktsineerimist. Kõrgema vanuse korral vähenes veidi kõrvaltoimete esinemissagedus.

Viiesaja neljakümne viie ≥ 16 -aastase, Comirnaty't saava, uuringueelselt SARS-CoV-2 suhtes seroposiitse osaleja ohutusprofiil sarnanes üldpopulatsiooni omaga.

Noorukid vanuses 12...15 aastat – pärast 2 annust

Uuringu 2 pikaajalise ohutuskontrolli analüüsis osales 2260 noorukit (1131 Comirnaty rühmas ja 1129 platseebo rühmas) vanuses 12...15 aastat. Neist 1559 noorukit (786 Comirnaty rühmas ja 773 platseebo rühmas) on jälgitud ≥ 4 kuud pärast Comirnaty teise annuse manustamist.

Comirnaty üldine ohutusprofiil 12...15-aastastel noorukitel sarnanes ≥ 16 -aastaste osalejate omaga. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed 12...15-aastastel noorukitel, kes said 2 annust, olid valu süstekohas ($> 90\%$), väsimus ja peavalu ($> 70\%$), müalgia ja külmavärinad ($> 40\%$), artralgia ja pürektsia ($> 20\%$).

Osalejad vanuses ≥ 12 aastat – pärast tõhustusannust

Uuringu 2 II/III faasi alarühmas osalejatele (306 täiskasvanut vanuses 18...55 aastat, kes olid saanud Comirnaty esmase 2-annuselise vaksineerimisskeemi) manustati ligikaudu 6 kuud (vahemikus 4,8...8,0 kuud) pärast 2. annuse saamist Comirnaty tõhustusannus. Üldiselt oli tõhustusannuse saanud osalejate järelkontrolli mediaanne kestus 8,3 kuud (vahemikus 1,1...8,5 kuud) ja 301 osalejat jälgiti ≥ 6 kuud pärast tõhustusannuse saamist kuni andmete kogumise lõppkuupäevani (22. november 2021).

Tõhustusannuse üldine ohutusprofiil oli sarnane 2 annuse manustamise järgselt täheldatuga. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed 18...55-aastastel osalejatel olid valu süstekohas ($> 80\%$), väsimus ($> 60\%$), peavalu ($> 40\%$), müalgia ($> 30\%$), külmavärinad ja artralgia ($> 20\%$).

Platseebokontrolliga tõhustusannuse uuringus 4 manustati uuringust 2 värvatud ≥ 16 -aastastele osalejatele vähemalt 6 kuud pärast Comirnaty teist annust Comirnaty tõhustusannus (5081 osalejat) või platseebo (5 044 osalejat). Üldiselt oli tõhustusannuse saanud osalejate järelkontrolli mediaanne kestus 2,8 kuud (vahemikus 0,3...7,5 kuud) pärast tõhustusannuse manustamist pimendatud, platseebokontrolliga järelkontrolli perioodil kuni andmete kogumise lõppkuupäevani (8. veebruar 2022). Neist 1281 osalejat (895 Comirnaty rühmas ja 386 platseeborühmas) jälgiti ≥ 4 kuud pärast Comirnaty tõhustusannuse saamist. Comirnaty uusi kõrvaltoimeid ei tuvastatud.

Uuringu 2 II/III faasi alarühmas osalejatele (825 noorukit vanuses 12...15 aastat, kes olid saanud Comirnaty esmase 2-annuselise vaksineerimisskeemi) manustati ligikaudu 11,2 kuud (vahemikus 6,3...20,1 kuud) pärast 2. annuse saamist Comirnaty tõhustusannus. Üldiselt oli tõhustusannuse saanud osalejate järelkontrolli mediaanne kestus 9,5 kuud (vahemikus 1,5...10,7 kuud) kuni andmete kogumise lõppkuupäevani (3. november 2022). Comirnaty uusi kõrvaltoimeid ei tuvastatud.

Osalejad vanuses ≥ 12 aastat – pärast järgmisi tõhustusannuseid

Comirnaty tõhustusannuse ohutus 12-aastastel ja vanematel osalejatel on tuletatud 18-aastastel ja vanematel osalejatel tehtud Comirnaty tõhustusannuse uuringute ohutusandmetest.

Eelnevalt 3 Comirnaty annust saanud 325 täiskasvanust (vanuses 18... \leq 55 aastat) koosnevale alarühmale manustati Comirnaty tõhustusannus (neljas annus) 90...180 päeva pärast 3. annuse saamist. Tõhustusannuse (neljanda annuse) saanud osalejate jälgimise mediaanaeg kuni andmete kogumise lõppkuupäevani 11. märtsil 2022 oli 1,4 kuud. Neil osalejatel olid kõige sagedasemad kõrvaltoimed valu süstekohas ($> 70\%$), väsimus ($> 60\%$), peavalu ($> 40\%$), müalgia ja külmavärinad ($> 20\%$) ning artralgia ($> 10\%$).

Uuringu 4 (III faas) alarühmas said 305 üle 55-aastast täiskasvanut, kes olid eelnevalt saanud 3 Comirnaty annust, 5...12 kuud pärast 3. annuse saamist tõhustusannuse (neljanda annuse). Comirnaty tõhustusannuse (neljanda annuse) saanud osalejate jälgimise mediaanaeg kuni andmete kogumise lõppkuupäevani 16. mail 2022 oli vähemalt 1,7 kuud. Comirnaty tõhustusannuse (neljanda annuse) üldine ohutusprofiil oli sarnane Comirnaty tõhustusannuse (kolmanda annuse) manustamise järgselt täheldatuga. Kõige sagedasemad > 55 -aastastel osalejatel täheldatud kõrvaltoimed olid valu süstekohas ($> 60\%$), väsimus ($> 40\%$), peavalu ($> 20\%$), müalgia ja külmavärinad ($> 10\%$).

Tõhustusannus pärast esmast vaksineerimist teise müügiluba omava COVID-19 vaktsiiniga

Viies sõltumatus uuringus Comirnaty tõhususannuse kasutamise kohta isikutel, kelle esmane vaktsineerimisskeem oli lõpule viidud teise müügiluba omava COVID-19 vaktsiiniga (heteroloogne tõhususannus), uusi ohutusprobleeme ei tuvastatud (vt lõik 5.1).

Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgsete kogemuste käigus \geq 12-aastastel isikutel täheldatud kõrvaltoimete tabel

Kliiniliste uuringute käigus täheldatud kõrvaltoimed on loetletud allpool, vastavalt järgmistele esinemissageduse kategooriatele: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 1. Comirnaty kliiniliste uuringute ja turuletulekujärgsete kogemuste käigus \geq 12-aastastel isikutel esinenud kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoimed
Vere ja lümfisüsteemi häired	Sage	Lümphadenopaatia ^a
Immuunsüsteemi häired	Aeg-ajalt	Ülitundlikkus-reaktsioonid (nt lööve, sügelus, urtikaaria ^b , angioödeem ^b)
	Teadmata	Anafülaksia
Ainevahetus- ja toitumishäired	Aeg-ajalt	Söögiisu vähenemine
Psühhiaatrilised häired	Aeg-ajalt	Unetus
Närvisüsteemi häired	Väga sage	Peavalu
	Aeg-ajalt	Pearinglus ^d , letargia
	Harv	Äge perifeerne näonärvihaigus ^c
	Teadmata	Paresteesia ^d , hüpesteesia ^d
Südame häired	Väga harv	Müokardiit ^d , perikardiit ^d
Seedetrakti häired	Väga sage	Kõhulahtisus ^d
	Sage	Iiveldus, oksendamise ^d
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Aeg-ajalt	Hüperhidroos, öine higistamine
	Teadmata	Multiformne erüteem ^d
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Väga sage	Artralgia, müalgia
	Aeg-ajalt	Valu jäsemetes ^c
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Teadmata	Vererohke menstruatsioon ^h
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage	Valu süstekohas, väsimus, külmavärinad, pürekia ^f , turse süstekohas
	Sage	Punetus süstekohas
	Aeg-ajalt	Asteenia, halb enesetunne, sügelus süstekohas
	Teadmata	Vaktsineeritud jäseme ulatuslik turse ^d , näo turse ^g

- 5-aastastel ja vanematel osalejatel teatati lümfadenopaatias sagedamini pärast tõhususannust ($\leq 2,8\%$) kui pärast esmase vaktsineerimisskeemi annuseid ($\leq 0,9\%$).
- Urtikaaria ja angioödeemi esinemissagedus oli harv.
- Kliinilise uuringu ohutusalase jälgimisperioodi jooksul seisuga 14. november 2020 teatas neli osalejat COVID-19 mRNA vaktsiini rühmas ägedast perifeerselt näonärvihaigusest. Näonärvihaigus tekkis 37. päeval pärast 1. annuse saamist (osaleja ei saanud 2. annust) ning 3., 9. ja 48. päeval pärast 2. annuse saamist. Platseeborühmas ägeda perifeerse näonärvihaiguse (ehk paralüüsi) juhtudest ei teatatud.
- Kõrvaltoime tuvastati turuletulekujärgselt.
- Kohaldub vaktsineeritud käsivarrele.
- Teise annuse manustamise järgselt oli pürekia esinemissagedus suurem kui pärast esimese annuse manustamist.
- Müügiloo andmise järel on teatatud näo turses vaktsiini saanud isikutel, kellel on anamneesis dermatoloogiliste täiteainete süsted.
- Enamik juhte näis olevat kerged ja ajutised.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Müokardiit ja perikardiit

Müokardiidi suurenenud risk pärast Comirnaty'ga vaksineerimist on suurim noorematel meestel (vt lõik 4.4).

Kahes suures Euroopa farmakoepidemioloogilises uuringus hinnati pärast Comirnaty teist annust täiendavat riski noorematel meestel. Ühes uuringus tõendati, et 7 päeva pärast teist annust esines 12...29-aastastel meestel ligikaudu 0,265 (95% usaldusvahemik: 0,255...0,275) täiendavat müokardiidijuhtu 10 000 isiku kohta võrreldes isikutega, kes ei saanud vaktsiini. Teises uuringus esines 16...24-aastastel meestel 28 päeva pärast teist annust 0,56 (95% usaldusvahemik: 0,37...0,74) täiendavat müokardiidijuhtu 10 000 isiku kohta võrreldes isikutega, kes ei saanud vaktsiini.

Piiratud andmed näitavad, et müokardiidi ja perikardiidi tekkerisk pärast Comirnaty'ga vaksineerimist näib lastel vanuses 5...11 aastat olevat väiksem kui 12...17-aastastel.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu ja lisada partii number, kui see on saadaval.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise andmed on saadaval kliinilises uuringus osalenud 52 uuritava kohta, kellele manustati lahendusvea tõttu 58 mikrogrammi Comirnaty't. Vaktsiini saajad ei teatanud reaktogeensuse ega kõrvaltoimete esinemissageduse suurenemisest.

Üleannustamise korral on soovitatav jälgida elulisi funktsioone ja vajaduse korral alustada sümptomaatilist ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: vaktsiinid, viraalsed vaktsiinid; ATC-kood: J07BN01

Toimemehhanism

Comirnaty sisaldab modifitseeritud nukleosiidiga mRNA-d, mis on pakitud lipiidsetesse nanoosakestesse, mille abil viiakse mittereplitseeruv RNA peremeesrakkudesse. Selle tulemusena käivitub SARS-CoV-2 S ogavalgu antigeeni transientne ekspressioon. mRNA kodeerib membraanseoselist täispikka ogavalku S, mille keskel heeliksil on kaks punktmutatsiooni. Nende kahe aminohappe mutatsioon proliiniks lukustab ogavalgu S antigeenselt eelistatud fusioonieelsesse struktuuri. Vaktsiin kutsub esile nii neutraliseerivate antikehade kui ka rakulise immuunvastuse tekke ogavalgu antigeeni vastu, mis võivad osaleda COVID-19 vastases kaitses.

Efektiivsus

Uuring 2 on mitmekeskuseline rahvusvaheline platseebokontrolliga, vaatlejale pimendatud, annust tuvastav, vaktsiinikandidaati valiv I/II/III faasi efektiivsusuuring osalejatel vanuses ≥ 12 aastat. Randomiseerimine stratifitseeriti vanuse järgi: 12...15-aastased, 16...55-aastased või ≥ 56 -aastased, kusjuures vähemalt 40% osalejatest olid ≥ 56 -aastased. Uuringust jäeti välja immuunpuudulikkusega isikud ja COVID-19 eelneva kliinilise või mikrobioloogilise diagnoosiga isikud. Uuringusse kaasati isikud, kellel oli olemasolev stabiilne haigus (määratletud kui haigus, mis ei nõua uuringusse registreerimisele eelnenud 6 nädala jooksul ravi olulist muutmist ega haiglaravi haiguse süvenemise tõttu) ning ka teadaoleva stabiilse, inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV), C-hepatiidi viiruse (HCV) või B-hepatiidi viiruse (HVB) infektsiooniga isikud.

Efektiivsus osalejatel vanuses ≥ 16 aastat – pärast 2 annust

Uuringu 2 II/III faasis randomiseeriti 14. novembriks 2020 kogutud andmeil ligikaudu 44 000 osalejat võrdse suurusega rühmadesse saama 2 annust COVID-19 mRNA vaktsiini või platseebot. Efektiivsusanalüüsid hõlmasid osalejaid, kes said teise annuse vaktsiini 19...42 päeva jooksul pärast esimest vaktsineerimist. Enamik (93,1%) vaktsineeritud said teise annuse 19...23 päeva pärast 1. annust. Patsiente plaanitakse jälgida 24 kuud pärast 2. annuse manustamist ohutuse ja COVID-19 vastase efektiivsuse hindamiseks. Kliinilises uuringus osalejad pidid platseebo või COVID-19 mRNA vaktsiini saamiseks tagama, et gripivaktsiini manustamisele eelnev ja järgnev periood oleks vähemalt 14 päeva. Kliinilises uuringus osalejad pidid platseebo või COVID-19 mRNA vaktsiini saamiseks tagama, et enne uuringuandmete kogumise lõpetamist oleks vere-/plasmatoodete või immunoglobuliinide manustamisele eelnev ja järgnev periood vähemalt 60 päeva.

Esmase efektiivsuse tulemusnäitaja analüüsi populatsioon hõlmas 36 621 osalejat vanuses ≥ 12 aastat (18 242 COVID-19 mRNA vaktsiini rühmas ja 18 379 platseeborühmas), kellel ei tuvastatud tõendeid SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta 7 päeva jooksul pärast teise annuse manustamist. Lisaks hõlmas populatsioon 134 osalejat vanuses 16...17 aastat (66 COVID-19 mRNA vaktsiini rühmas ja 68 platseeborühmas) ning 1616 osalejat vanuses ≥ 75 aastat (804 COVID-19 mRNA vaktsiini rühmas ja 812 platseeborühmas).

Esmase efektiivsusanalüüsi ajaks oli osalejaid jälgitud sümptomaatilise COVID-19 suhtes COVID-19 mRNA rühmas kokku 2214 inimaastat ja platseeborühmas kokku 2222 inimaastat.

Raske COVID-19 tekkeriskiga osalejatel, sealhulgas neil, kellel oli üks või mitu kaasuvat haigust, mis suurendavad raske COVID-19 tekkeriski (nt astma, kehamassiindeks (KMI) ≥ 30 kg/m², krooniline kopsuhaigus, suhkurtõbi, hüpertensioon), ei olnud vaktsiini üldises efektiivsuses olulisi kliinilisi erinevusi.

Vaktsiini efektiivsusandmed on esitatud tabelis 2.

Tabel 2. Vaktsiini efektiivsus – COVID-19 esmakordne tekkimine alates 7. päevast pärast 2. annuse saamist, vanuserühmade kaupa – osalejatel puudusid infektsioonitunnused enne 7 päeva möödumist 2. annuse manustamisest – hinnatava efektiivsusega (7 päeva) populatsioon

COVID-19 esmakordne tekkimine alates 7. päevast pärast 2. annuse saamist osalejatel, kelle kohta puudusid tõendid SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta*			
Alarühm	COVID-19 mRNA vaktsiin N ^a = 18 198 Juhud n ^{1b} Jälgimisperioodi kestus ^c (n ^{2d})	Platseebo N ^a = 18 325 Juhud n ^{1b} Jälgimisperioodi kestus ^c (n ^{2d})	Vaktsiini efektiivsuse % (95% CI) ^e
Kõik osalejad	8 2,214 (17 411)	162 2,222 (17 511)	95,0 (90,0; 97,9)
16...64-aastased	7 1,706 (13 549)	143 1,710 (13 618)	95,1 (89,6; 98,1)
≥ 65-aastased	1 0,508 (3848)	19 0,511 (3880)	94,7 (66,7; 99,9)
65...74-aastased	1 0,406 (3074)	14 0,406 (3095)	92,9 (53,1; 99,8)
≥ 75-aastased	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1; 100,0)

Märkus. Haigusjuhud kinnitati pöördtranskriptsiooni-polümeraasi ahelreaktsiooniga (*Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction*, RT-PCR) ja vähemalt ühe COVID-19-ga kooskõlas oleva sümptomiga [*Haigusjuhu määratlus: (vähemalt üks järgmistest) palavik, uus või süvenev köha, uus või süvenev düspnoe, külmavärinad, uus või süvenev lihasevalu, uus maitse- või lõhnataju kaotus, valulik kõri, diarröa või oksendamine.]

* Analüüsiiti osalejaid, kelle kohta puudusid seroloogilised ja virooloogilised tõendid (7 päeva enne viimast annust) SARS-CoV-2 infektsiooni eelneva põdemise kohta (st N-siduvate antikehade analüüs [seerumis] oli 1. visiidil negatiivne ning SARS-CoV-2 1. ja 2. visiidil nukleiinhappe amplifikatsiooni meetodil (*nucleic acid amplification tests*, NAAT) [ninakaabe] tuvastamatu) ning kelle NAAT-i (ninakaape) uuringutulemused olid negatiivsed igal plaanivälisel visiidil 7 päeva enne 2. annuse manustamist.

- N = konkreetses rühmas osalejate arv.
- n¹ = tulemusnäitajate määratlusele vastavate osalejate arv.
- Antud tulemusnäitaja kogu jälgimisaeg 1000 inimaasta kohta kõigil uuritava tulemusnäitaja riskirühma kuuluvatel osalejatel. COVID-19 haigusjuhtude loendamise periood: 7 päeva pärast 2. annuse manustamist kuni jälgimisperioodi lõpuni.
- n² = tulemusnäitaja riskirühma kuuluvate osalejate arv.
- Vaktsiini efektiivsuse kahepoolne usaldusvahemik (CI) tuletatakse Clopperi ja Pearsoni meetodil, mida kohandatakse jälgimisaja põhised. CI-d kordsuse osas ei kohandatud.

COVID-19 mRNA vaktsiini efektiivsus COVID-19 esmakordse avaldumise ärahoidmisel 2. annuse manustamisest 7 päeva möödumisel 16-aastastel ja vanematel osalejatel, kelle kohta puudusid või esinesid tõendid SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta, oli platseeboga võrreldes 94,6% (95% usaldusvahemik 89,6...97,6%).

Lisaks näitasid esmase efektiivsuse tulemusnäitaja alarühmapõhised analüüsid, et efektiivsuse punkthinnangud olid sugude, etniliste rühmade ning raske COVID-19 suure tekkeriskiga seotud kaasuvate haigustega osalejate lõikes sarnased.

Uuendatud efektiivsusanalüüsid viidi läbi täiendavate kinnitatud COVID-19 juhtudega, mis lisandusid pimendatud, platseebokontrolliga järelkontrolli käigus (efektiivsuspopulatsioonis, kuni 6 kuud pärast teise annuse manustamist).

Vaktsiini uuendatud efektiivsusandmed on esitatud tabelis 3.

Tabel 3. Vaktsiini efektiivsus – COVID-19 esmakordne tekkimine alates 7. päevast pärast 2. annuse saamist, vanuserühmade kaupa – osalejad, kelle kohta puudusid tõendid SARS-CoV-2 infektsiooni* varasema põdemise kohta enne 7 päeva möödumist 2. annuse manustamisest – hinnatava efektiivsusega (7 päeva) populatsioon platseebokontrolliga jälgimisperioodi jooksul

Alarühm	COVID-19 mRNA vaktsiin N ^a = 20 998 Juhud n1 ^b Jälgimisperioodi kestus ^c (n2 ^d)	Platseebo N ^a = 21 096 Juhud n1 ^b Jälgimisperioodi kestus ^c (n2 ^d)	Vaktsiini efektiivsuse % (95% CI ^e)
Kõik osalejad ^f	77 6,247 (20 712)	850 6,003 (20 713)	91,3 (89,0; 93,2)
16...64-aastased	70 4,859 (15 519)	710 4,654 (15 515)	90,6 (87,9; 92,7)
65-aastased ja vanemad	7 1,233 (4192)	124 1,202 (4226)	94,5 (88,3; 97,8)
65...74-aastased	6 0,994 (3350)	98 0,966 (3379)	94,1 (86,6; 97,9)
75-aastased ja vanemad	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

Märkus. Haigusjuhud kinnitati pöördtranskriptsiooni-polümeraasi ahelreaktsiooniga (RT-PCR) ja vähemalt ühe COVID-19-ga kooskõlas oleva sümptomiga (sümptomid olid muu hulgas palavik, uus või süvenev köha, uus või süvenev düspnoe, külmavärinad, uus või süvenev lihasevalu, uus maitse- või lõhnataju kaotus, valulik kõri, diarröa või oksendamine).

* Analüüsiti osalejaid, kelle kohta puudusid tõendid SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta (st N-siduvate antikehade analüüs [seerumis] oli 1. visiidiil negatiivne ning SARS-CoV-2 1. ja 2. visiidiil ninakaapega tuvastamatu) ning kelle ninakaape uuringutulemused olid negatiivsed igal plaanivälisel visiidiil enne 7 päeva möödumist 2. annuse manustamisest.

- N = konkreetsetes rühmas osalejate arv.
- n1 = tulemusnäitajate määratlusele vastavate osalejate arv.
- Antud tulemusnäitaja kogu jälgimisaeg 1000 inimaasta kohta kõigil uuritava tulemusnäitaja riskirühma kuuluvatel osalejatel. COVID-19 haigusjuhtude loendamise periood: 7 päeva pärast 2. annuse manustamist kuni jälgimisperioodi lõpuni.
- n2 = tulemusnäitaja riskirühma kuuluvate osalejate arv.
- Vaktsiini efektiivsuse kahepoolne 95% usaldusvahemik (CI) tuletatakse Clopperi ja Pearsoni meetodil, mida kohandatakse jälgimisaja põhiselt.
- Hõlmas kinnitatud juhte 12...15-aastastel osalejatel: 0 COVID-19 mRNA vaktsiini rühmas; 16 platseeborühmas.

Uuendatud efektiivsusanalüüsis oli COVID-19 mRNA vaktsiini efektiivsus COVID-19 esmakordse avaldumise ennetamisel (hinnatuna alates 7 päeva möödumisest 2. annuse manustamisest perioodil, mil Wuhan/metsiktüüpi ja alfa variandid olid domineerivad tüved) efektiivsuspopulatsioonis osalejatel, kelle kohta puudusid või esinesid tõendid SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta, platseeboga võrreldes 91,1% (95% CI 88,8...93,0%).

Lisaks näitasid alarühma uuendatud efektiivsusanalüüsid, et efektiivsuspunktide hinnangud olid sugude, etniliste rühmade ja geograafilise asukoha ning raske COVID-19 suure tekkeriskiga seotud kaasuvate haiguste ja rasvumusega osalejate lõikes sarnased.

Efektiivsus raske COVID-19 vastu

Teiseste efektiivsuse tulemusnäitajate uuendatud efektiivsusanalüüsid kinnitasid, et COVID-19 mRNA vaktsiin aitab ennetada rasket COVID-19.

13. märtsi 2021 seisuga kohaldub vaktsiini efektiivsus raske COVID-19 vastu ainult osalejatele, kes olid või ei olnud varem SARS-CoV-2 infektsiooni põdenud (tabel 4), kuna COVID-19 juhtude arv osalejatel, kellel ei olnud varasemat SARS-CoV-2 infektsiooni, oli sama mis osalejatel, kellel oli või ei olnud varasemat SARS-CoV-2 infektsiooni (nii COVID-19 mRNA vaktsiini kui ka platseeborühmas).

Tabel 4. Vaktsiini efektiivsus – raske COVID-19 esmakordne tekkimine platseebokontrolliga jälgimisperioodi jooksul osalejatel, kes olid või ei olnud varem SARS-CoV-2 infektsiooni põdenud (USA Toidu- ja Ravimiameti (FDA)* andmeil), pärast 1. annuse saamist või alates 7. päevast pärast 2. annuse saamist

	COVID-19 mRNA vaktsiin Juhud n1 ^a Jälgimisperioodi kestus (n2 ^b)	Platseebo Juhud n1 ^a Jälgimisperioodi kestus (n2 ^b)	Vaktsiini efektiivsuse % (95% CI ^c)
Pärast 1. annust ^d	1 8,439 ^e (22 505)	30 8,288 ^e (22 435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 päeva pärast 2. annust ^f	1 6,522 ^g (21 649)	21 6,404 ^g (21 730)	95,3 (70,9; 99,9)

Märkus. Haigusjuhud kinnitati pöördtranskriptsiooni-polümeraasi ahelreaktsiooniga (RT-PCR) ja vähemalt ühe COVID-19-ga kooskõlas oleva sümptomiga (sümptomid olid muu hulgas palavik, uus või süvenev köha, uus või süvenev düspnoe, külmavärinad, uus või süvenev lihasevalu, uus maitse- või lõhnataju kaotus, valulik kõri, diarröa või oksendamine).

* COVID-19 põhjustatud raske haigus on FDA määratluse kohaselt kinnitatud COVID-19 ja vähemalt üks järgmistest:

- puhkeseisundis esinevad kliinilised nähud, mis viitavad raskele süsteemsele haigusele (hingamissagedus ≥ 30 hingetõmmet minutis, südame löögisagedus ≥ 125 lööki minutis, hapnikuga küllastatus ruumiõhu tingimustes ja merepinna kõrgusel $\leq 93\%$ või arteriaalse vere hapniku osarõhu ja sissehingatud hapniku fraktsiooni suhe < 300 mmHg);
- hingamispuudulikkus [määratletud kui suures koguses hapniku, mitteinvasiivse ventilatsiooni, mehaanilise ventilatsiooni või kehavälise membraanoksügenatsiooni vajadus];
- tõendid šoki tekkimise kohta (süstoolne vererõhk < 90 mmHg, diastoolne vererõhk < 60 mmHg või vasopressorite kasutamise vajadus);
- oluline äge neeru-, maksa- või neuroloogiline funktsioonihäire;
- intensiivraviosakonda viimine;
- surm.

a. n1 = tulemusnäitajate määratlusele vastavate osalejate arv.

b. n2 = tulemusnäitaja riskirühma kuuluvate osalejate arv.

c. Vaktsiini efektiivsuse kahepoolne usaldusvahemik (CI) tuletatakse Clopperi ja Pearsoni meetodil, mida kohandatakse jälgimisaja põhiselt.

d. Efektiivsust hinnati 1. annuse põhjal kogu (muudetud ravikavatsusega) efektiivsuspopulatsioonis, kuhu kuulusid kõik randomiseeritud osalejad, kes said vähemalt ühe annuse uuringuvaktsiini.

e. Antud tulemusnäitaja kogu jälgimisaeg 1000 inimaasta kohta kõigil uuritava tulemusnäitaja riskirühma kuuluvatel osalejatel. COVID-19 haigusjuhtude loendamise periood: pärast 1. annuse manustamist kuni jälgimisperioodi lõpuni.

f. Efektiivsuse hindamisel tugineti hinnatava efektiivsusega (7 päeva) populatsioonil, kuhu kuulusid kõik sobivad randomiseeritud osalejad, kellele tehakse kõik randomiseeritud vaktsineerimised eelnevalt kindlaksmääratud perioodil ja kellel ei ole arsti hinnangul muid olulisi kõrvalekaldeid uuringuplaanist.

g. Antud tulemusnäitaja kogu jälgimisaeg 1000 inimaasta kohta kõigil uuritava tulemusnäitaja riskirühma kuuluvatel osalejatel. COVID-19 haigusjuhtude loendamise periood: 7 päeva pärast 2. annuse manustamist kuni jälgimisperioodi lõpuni.

Efektiivsus ja immunogeensus noorukitel vanuses 12...15 aastat – pärast 2 annust

Uuringu 2 esimeses analüüsis 12...15-aastastel (mis vastab järelkontrolli kestuse mediaanile > 2 kuud pärast 2. annust) noorukitel, kelle kohta puudusid tõendid varasema infektsiooni põdemise kohta, ei esinenud haigusjuhte 1005 vaktsiini saanud osalejal ning esines 16 juhtu 978 platseebot saanud osalejal. Efektiivsuse punkthinnang on 100% (95% usaldusvahemik 75,3; 100,0). Osalejatest, kelle kohta olid või puudusid tõendid varasema infektsiooni põdemise kohta, ei esinenud haigusjuhte 1119 vaktsiini saanud osalejal ning esines 18 juhtu 1110 platseebot saanud osalejal. Ka see näitab, et efektiivsuse punkthinnang on 100% (95% usaldusvahemik 78,1; 100,0).

Uuendatud efektiivsusanalüüsid viidi läbi täiendavate kinnitatud COVID-19 juhtudega, mis lisandusid pimendatud, platseebokontrolliga jälgimise ajal, mis vastab efektiivsuspopulatsioonis järelkontrolli kestusele kuni 6 kuud pärast 2. annust.

Uuringu 2 uuendatud efektiivsusanalüüsis 12...15-aastastel noorukitel, kelle kohta puudusid tõendid varasema infektsiooni põdemise kohta, ei esinenud haigusjuhte 1057 vaktsiini saanud osalejal ning esines 28 juhtu 1030 platseebot saanud osalejal. Perioodil, mil alfa-variant oli domineeriv tüvi, oli efektiivsuse punkthinnang 100% (95% usaldusvahemik 86,8; 100,0). Osalejatest, kelle kohta olid või puudusid tõendid varasema infektsiooni põdemise kohta, ei esinenud haigusjuhte 1119 vaktsiini saanud osalejal ning esines 30 juhtu 1109 platseebot saanud osalejal. Ka see näitab, et efektiivsuse punkthinnang on 100% (95% usaldusvahemik 87,5; 100,0).

Uuringus 2 analüüsiti SARS-CoV-2 neutraliseerivate antikehade tiitreid 1 kuu pärast 2. annust juhuslikult valitud osalejate alarühmas, kellel ei olnud seroloogilisi ega virooloogilisi tõendeid varasema SARS-CoV-2 infektsiooni kohta kuni 1 kuu pärast 2. annust, ning võrreldi 12...15-aastaste noorukite (n = 190) ravivastust 16...25-aastaste osalejate omaga (n = 170).

12...15-aastaste vanuserühma võrdluses 16...25-aastaste vanuserühmaga oli geomeetriliste keskmiste tiitrite (*geometric mean titres*, GMT) suhe 1,76 ja kahepoolne 95% CI 1,47...2,10. Seega, kuna geomeetrilise keskmise suhte [*geometric mean ratio*, GMR] kahepoolse 95% CI alumine piir oli > 0,67, täideti 1,5-kordne mittehalvemuse kriteerium.

Immunogeensus 18-aastastel ja vanematel osalejatel – pärast tõhustusannust

Comirnaty tõhustusannuse efektiivsus põhines SARS-CoV-2 vastaste 50% neutraliseerivate antikehade tiitrite (NT50) hindamisel (USA_WA1/2020) uuringus 2. Selles uuringus manustati tõhustusannus 5...8 kuud (mediaan 7 kuud) pärast teist annust. Uuringus 2, kus võrreldi 1 kuu pärast tõhustusannust ja 1 kuu pärast esmast vaktsineerimisskeemi saadud NT50 analüüsiandmeid 18...55-aastastel isikutel, kelle kohta puudusid seroloogilised või virooloogilised tõendid varasema SARS-CoV-2 infektsiooni kohta kuni 1 kuu pärast tõhustusannust, olid andmed näidanud mittehalvemust nii geomeetrilise keskmise suhte (*geometric mean ratio*, GMR) kui ka seroloogilise reaktsiooni määrade erinevuse osas. Seroloogilise vastuse saavutanuteks loeti need, kes saavutasid $NT50 \geq 4$ -kordse suurenemise võrreldes uuringueelsete näitajatega (enne esmast vaktsineerimisskeemi). Need analüüsid on kokku võetud tabelis 5.

Tabel 5. SARS-CoV-2 neutraliseerimise analüüs – NT50 (tiiter)[†] (SARS-CoV-2 USA_WA1/2020) – 1 kuu pärast tõhustusannust ja 1 kuu pärast esmast vaksineerimisskeemi kogutud GMT ja seroloogilise vastuse andmete võrdlus – osalejad vanuses 18...55 aastat, kelle kohta puudusid tõendid infektsiooni põdemise kohta kuni 1 kuu pärast tõhustusannuse saamist* –tõhustusannuse osas hinnatava immunogeensusega populatsioon[±]

Analüüs	n	1 kuu pärast tõhustusannust (95% CI)	1 kuu pärast esmast vaksineerimisskeemi (95% CI)	1 kuu pärast tõhustusannust – 1 kuu pärast esmast vaksineerimisskeemi (97,5% CI)	Mittehalvemuse eesmärk saavutatud (jah/ei)
50% neutraliseeriva tiitri geomeetriline keskmine (GMT)^b	212 ^a	2466,0 ^b (2202,6; 2760,8)	755,7 ^b (663,1; 861,2)	3,26 ^c (2,76; 3,86)	Jah ^d
Seroloogilise vastuse määr (%) 50% neutraliseeriva tiitri korral^f	200 ^e	199 ^f 99,5% (97,2%; 100,0%)	190 ^f 95,0% (91,0%; 97,6%)	4,5% ^g (1,0%; 7,9% ^h)	Jah ⁱ

Lühendid: CI = usaldusvahemik (*confidence interval*); GMR = geomeetrilise keskmise suhe (*geometric mean ratio*); GMT = geomeetrilise keskmise tiiter (*geometric mean titer*); LLOQ = kvantifitseerimise alampiir (*lower limit of quantitation*); N-binding = SARS-CoV-2 nukleoproteiini siduv; NAAT = nukleiinhappe amplifikatsiooni meetod (*nucleic acid amplification test*); NT50 = 50% neutraliseeriv tiiter; SARS-CoV-2 = raskekujulise ägeda respiratoorse sündroomiga koroonaviirus-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*).

[†] SARS-CoV-2 NT50 määramiseks kasutati SARS-CoV-2 mNeonGreeni viiruse mikroneutraliseerimise analüüsi. Analüüsis kasutatakse USA_WA1/2020 tüvest pärinevat fluorestseeruvat reporterviirust ja viiruse neutraliseerimise kinnitamiseks kasutatakse Vero rakukultuuri. Näidis-NT50 määratletakse kui vastastikune seerumilahendus, mille korral 50% viirusest neutraliseeritakse.

* Analüüsiti osalejaid, kelle kohta puudusid seroloogilised ja viroloogilised tõendid (kuni 1 kuu pärast Comirnaty tõhustusannuse saamist) SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta (st N-siduvate antikehade analüüs [seerumis] oli negatiivne ning SARS-CoV-2 ninakaapega tuvastamatu) ning kelle ninakaape uuringutulemused olid negatiivsed igal plaanivälisel visiidil kuni 1 kuu pärast tõhustusannuse manustamist.

[±] Kõigil tingimustele vastavatel osajatel, kes olid saanud 2 annust Comirnaty't (vastavalt esmasele randomiseerimisele), kellele manustati 2. annus eelmääratletud ajavahemikus (19...42 päeva jooksul pärast 1. annuse saamist) ja kes said Comirnaty tõhustusannuse, tuvastati pärast tõhustusannust vähemalt 1 kehtiv ja kindlaksmääratud immunogeensusnäitaja (sobivas ajavahemikus, st 28...42 päeva jooksul pärast tõhustusannust tehtud vereanalüüsi andmeil) ja neil ei olnud arsti hinnangul muid olulisi kõrvalekaldeid uuringuplaanist.

- n = osalejate arv, kellel on mõlemas proovivõtu ajapunktis tehtud, spetsiifilisse ajavahemikku jäävate analüüside kehtivad ja kindlad tulemused.
- GMT-d ja kahepoolsed 95% usaldusvahemikud arutati tiitrite keskmise logaritmi ja vastavate usaldusvahemike astendamise (Student T jaotuse alusel). Analüüsitulemustele, mille väärtus jäi alla LLOQ, määrati väärtuseks $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- GMR-id ja kahepoolsed 97,5% usaldusvahemikud arutati analüüsi logaritmi keskmiste erinevuste ja vastavate usaldusvahemike astendamise (Student T jaotuse alusel).
- Mittehalvemuse kinnitatakse juhul, kui GMR-i kahepoolse 97,5% usaldusvahemiku alampiir on $> 0,67$ ja GMR-i punkthinnang on $\geq 0,80$.
- n = osalejate arv, kellel on uuringu alguses, 1 kuu pärast 2. annuse saamist ja 1 kuu pärast tõhustusannuse saamist tehtud, spetsiifilisse ajavahemikku jäävate analüüside kehtivad ja kindlad tulemused. Neid väärtuseid kasutatakse nimetajatena osakaalu arvutamisel.
- Osalejate arv, kellel oli antud analüüsile antud annuse / proovivõtu ajapunktis seroloogiline vastus. Täpne kahepoolne usaldusvahemik, mille arvutamiseks kasutati Clopperi-Pearsoni meetodit.
- Osakaalude erinevus, mille väljendamiseks kasutati protsenti (1 kuu pärast tõhustusannust – 1 kuu pärast 2. annust).
- Kohandatud kahepoolne usaldusvahemik (Waldi meetodil) osakaalude erinevuse väljatoomiseks, mille väljendamiseks kasutati protsenti.
- Mittehalvemuse kinnitatakse juhul, kui osakaalude erinevuse kahepoolse 97,5% usaldusvahemiku alampiir on $> -10\%$.

Vaktsiini suhteline efektiivsus ≥ 16 -aastastel osalejatel – pärast tõhustusannust

Platseebokontrolliga tõhustusannuse uuringu 4 efektiivsuse vaheanalüüsis, mis viidi läbi ligikaudu 10 000 uuringust 2 värvatud osalejaga vanuses ≥ 16 aastat, hinnati kinnitatud COVID-19 juhte, mis tekkisid vähemalt 7 päeva pärast tõhustusannuse manustamist kuni andmete kogumise lõppkuupäevani 5. oktoobril (tõhustusannuse järelkontrolli mediaan 2,5 kuud). Tõhustusannus manustati 5...13 kuud (mediaan 11 kuud) pärast teist annust. Hinnati esmase vaktsineerimisskeemi järgselt manustatud Comirnaty tõhustusannuse efektiivsust võrreldes platseeborühmas osalenutega, kellele tehti ainult esmane vaktsineerimisskeem.

Tabelis 6 on esitatud vaktsiini suhtelise efektiivsuse andmed ≥ 16 -aastastel osalejatel, kelle kohta puudusid tõendid varasema SARS-CoV-2 infektsiooni põdemise kohta. Vaktsiini suhteline efektiivsus patsientidel, kelle kohta olid või puudusid tõendid varasema SARS-CoV-2 infektsiooni põdemise kohta, oli 94,6% (95% usaldusvahemik 88,5...97,9%), mis sarnanes neil osalejatel täheldatule, kelle kohta puudusid tõendid varasema infektsiooni põdemise kohta. Seitse päeva pärast tõhustusannuse saamist täheldatud esmase COVID-19 juhtudest 7 tekkisid Comirnaty rühmas ja 124 platseeborühmas.

Tabel 6. Vaktsiini efektiivsus – COVID-19 esmakordne tekkimine alates 7. päevast pärast tõhustusannuse saamist – ≥ 16 -aastased osalejad, kelle kohta puudusid tõendid infektsiooni põdemise kohta – hinnatava efektiivsusega populatsioon

COVID-19 esmakordne tekkimine alates 7. päevast pärast tõhustusannuse saamist osalejatel, kelle kohta puudusid tõendid SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta*			
	Comirnaty N ^a = 4695 Juhud n1 ^b Jälgimisaeg ^c (n2 ^d)	Platseebo N ^a = 4671 Juhud n1 ^b Jälgimisaeg ^c (n2 ^d)	Vaktsiini suhteline efektiivsus ^e % (95% CI ^f)
COVID-19 esmakordne tekkimine alates 7. päevast pärast tõhustusannuse saamist	6 0,823 (4659)	123 0,792 (4614)	95,3 (89,5; 98,3)

Märkus. Haigusjuhud kinnitati pöördtranskriptsiooni-polümeraasi ahelreaktsiooniga (RT-PCR) ja vähemalt ühe COVID-19-ga kooskõlas oleva sümptomiga (sümptomid olid muu hulgas palavik, uus või süvenev kõha, uus või süvenev düspnoe, külmavärinad, uus või süvenev lihasevalu, uus maitse- või lõhnataju kaotus, valulik kõri, diarröa või oksendamise).

* Analüüsiti osalejaid, kelle kohta puudusid seroloogilised ja virooloogilised tõendid (enne 7 päeva möödumist tõhustusannuse saamisest) SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta (st N-siduvate antikehade analüüs [seerumis] oli 1. visiidil negatiivne ning SARS-CoV-2 1. visiidil ninakaapega tuvastamatu ning ninakaape uuringutulemused olid negatiivsed igal plaanivälisel visiidil enne 7 päeva möödumist tõhustusannuse manustamisest).

- N = konkreetses rühmas osalejate arv.
- n1 = tulemusnäitajate määratlusele vastavate osalejate arv.
- Antud tulemusnäitaja kogu jälgimisaeg 1000 inimaasta kohta kõigil uuritava tulemusnäitaja riskirühma kuuluvatel osalejatel. COVID-19 haigusjuhtude loendamise periood: 7 päeva pärast tõhustusannuse manustamist kuni jälgimisperioodi lõpuni.
- n2 = tulemusnäitaja riskirühma kuuluvate osalejate arv.
- Vaktsiini suhteline efektiivsus Comirnaty tõhustusannuse rühmas võrreldes platseeborühmaga (tõhustusannuseta).
- Vaktsiini suhtelise efektiivsuse kahepoolne usaldusvahemik (CI) tuletatakse Clopperi ja Pearsoni meetodil, mida kohandatakse jälgimisaja põhised.

Tõhustusannuse immunogeensus pärast esmast vaktsineerimist teise müügiluba omava COVID-19 vaktsiiniga

Comirnaty tõhustusannuse (30 mikrogrammi) efektiivsus isikutel, kelle esmane vaktsineerimisskeem oli lõpule viidud teise müügiluba omava COVID-19 vaktsiiniga (heteroloogne tõhustusannus), tuletatakse sõltumatu riikliku terviseinstituudi (National Institute of Health, NIH) I/II faasi avatud kliinilise uuringu (Ameerika Ühendriikides korraldatud uuring NCT04889209) immunogeensususe andmetest. Selles uuringus said täiskasvanud (vanuses 19...80 aastat), kelle esmane vaktsineerimisskeem Moderna 100 mikrogrammi kaheannuselise seeriaga (N = 51, keskmine vanus 54 \pm 17 aastat), Jansseni vaktsiini ühekordse annusega (N = 53, keskmine vanus 48 \pm 14 aastat) või Comirnaty 30 mikrogrammi kaheannuselise seeriaga (N = 50, keskmine vanus 50 \pm 18) oli lõpule viidud vähemalt 12 nädalat enne

uuringusse kaasamist ja kes ei teatanud SARS-CoV-2 infektsioonist, Comirnaty tõhususannuse (30 mikrogrammi). Comirnaty tõhususannus kutsus Jansseni, Moderna ja Comirnaty esmase vaktsineerimiskeemi järgselt esile neutraliseerivate antikehade tiitrite vastavalt 36-, 12- ja 20-kordse suurenemise.

Comirnaty heteroloogset tõhususannust hinnati ka mitmekeskuselises randomiseeritud, kontrollrühmaga II faasi uuringus CoV-BOOST (EudraCT 2021-002175-19), kus hinnati kolmanda tõhususannuse efektiivsust COVID-19 vastu. Uuringus osalenud 107 täiskasvanut (keskmine vanus 71 aastat, kvartiilidevaheline vahemik 54...77 aastat) randomiseeriti vähemalt 70 päeva pärast AstraZeneca COVID-19 vaktsiini kahe annuse saamist. Pärast AstraZeneca COVID-19 vaktsiini esmast seeriat suurenes pseudoviiruse (metsiktüüpi) neutraliseerivate antikehade tiitri (NT50) GMR-kordne muutus Comirnaty heteroloogse tõhususannuse korral (n = 95) 21,6 korda.

Immunogeensus > 55-aastastel osalejatel – pärast Comirnaty (30 mikrogrammi) tõhususannust (neljandat annust)

Uuringu 4 (alamuuring E) alarühma vaheanalüüsis manustati 305 üle 55-aastasele täiskasvanule, kes olid saanud kolm annust Comirnaty't, Comirnaty (30 mikrogrammi) tõhususannus (neljas annus) 5...12 kuud pärast 3. annuse saamist. Andmed immunogeensususe alarühma kohta vt tabel 7.

Immunogeensus 18...≤ 55-aastastel osalejatel pärast Comirnaty (30 mikrogrammi) tõhususannust (neljandat annust)

Alamuuringus D [uuringu 2 (III faas) ja uuringu 4 (III faas) alarühm] manustati 325 osalejale vanuses 18...≤ 55 aastat, kes olid saanud kolm annust Comirnaty't, Comirnaty (30 mikrogrammi) tõhususannus (neljas annus) 90...180 päeva pärast 3. annuse saamist. Andmed immunogeensususe alarühma kohta vt tabel 7.

Tabel 7. Immunogeensusandmete kokkuvõte nende uuringu C4591031 alamuuringus D (2. kohort, kogu laiendatud rühm) ja alamuuringus E (laiendatud kohort, immunogeensususe alarühm) osalejate kohta, kes said tõhususannusena Comirnaty 30 mikrogrammi – osalejad, kelle kohta puudusid tõendid infektsiooni põdemise kohta kuni 1 kuu pärast tõhususannuse saamist – hinnatava immunogeensususega populatsioon

	Annus / proovivõtu ajapunkt ^a	Alamuuring D (18...≤ 55-aastased) Comirnaty 30 mikrogrammi		Alamuuring E (> 55-aastased) Comirnaty 30 mikrogrammi	
		N ^b	GMT (95% CI ^d)	N ^b	GMT (95% CI ^d)
SARS-CoV-2 neutraliseerimise analüüs – Omicron BA.1 – NT50 (tiiter)	1 / enne vaktsineerimist	226	315,0 (269,0; 368,9)	167	67,5 (52,9; 86,3)
	1 / 1 kuu	228	1063,2 (935,8; 1207,9)	163	455,8 (365,9; 567,6)
SARS-CoV-2 neutraliseerimise analüüs – võrdlustüvi – NT50 (tiiter)	1 / enne vaktsineerimist	226	3999,0 (3529,5; 4531,0)	179	1389,1 (1142,1; 1689,5)
	1 / 1 kuu	227	12009,9 (10744,3; 13424,6)	182	5998,1 (5223,6; 6887,4)
Seroloogilise vastuse määr 1 kuu pärast 4. annust		N^c	n^e (%) (95% CI^f)	N^c	n^e (%) (95% CI^f)
SARS-CoV-2 neutraliseerimise analüüs – Omicron BA.1 – NT50 (tiiter)	1 / 1 kuu	226	91 (40,3%) (33,8; 47,0)	149	85 (57,0%) (48,7; 65,1)
SARS-CoV 2 neutraliseerimise analüüs – võrdlustüvi – NT50 (tiiter)	1 / 1 kuu	225	76 (33,8%) (27,6; 40,4)	179	88 (49,2%) (41,6; 56,7)

Lühendid: CI = usaldusvahemik (*confidence interval*); GMT = geomeetrilise keskmise tiiter (*geometric mean titer*); LLOQ = kvantifitseerimise alampiir (*lower limit of quantitation*); N-binding = SARS-CoV-2

nukleoproteiini siduv; NAAT = nukleiinhappe amplifikatsiooni meetod (*nucleic acid amplification test*); NT50 = 50% neutraliseeriv tiiter; SARS-CoV-2 = raskekujulise ägeda respiratoorse sündroomiga koroonaviirus-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*).

Märkus. Mediaanaeg Comirnaty 30 mikrogrammi 3. ja 4. annuse manustamise vahel on alamuuringu D 2. kohordis 4,0 kuud ja alamuuringu E laiendatud kohordis 6,3 kuud.

Märkus. Alamuuringu D kogu laiendatud rühm = 2. kohort, välja arvatud uuringueelne kontrollrühm (*sentinel group*); alamuuringu E immunogeensuse alarühm = 230 osalejast koosnev juhuslik valim igas vaktsiinirühmas, mis valiti laiendatud kohordist.

Märkus. Analüüsi osalejaid, kelle kohta puudusid seroloogilised ja virooloogilised tõendid (enne 1 kuu pärast uuringuvaktsiini manustamist võetud vereproovi) SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta (st N-siduvate antikehade analüüs [seerumis] oli negatiivne uuringuvaktsiini manustamise visiidil ja 1 kuu pärast uuringuvaktsiini manustamist toimunud visiidil ning ninakaape uuringutulemused olid negatiivsed uuringuvaktsiini manustamise visiidil ja igal plaanivälisel visiidil enne 1 kuu pärast uuringuvaktsiini manustamist võetud vereproovi) ja kes ei olnud varem COVID-19 põdenud.

Märkus. Seroloogiline vastus on määratletud kui ≥ 4 -kordne suurenemine võrreldes uuringueelsete näitajatega (enne uuringuvaktsiini manustamist). Kui uuringueelne näitaja on väiksem kui LLOQ, peetakse vaktsineerimisjärgset näitajat $\geq 4 \times$ LLOQ seroloogiliseks vastuseks.

- Uuringuplaaniga kindlaks määratud vereproovi võtmise ajad.
- N = osalejate arv, kellel on antud proovide võtmise ajapunktides konkreetse analüüsi kehtivad ja kindlad analüüsitulemused.
- N = osalejate arv, kellel on nii vaktsineerimiselsetes ajapunktides kui ka antud proovide võtmise ajapunktides konkreetse analüüsi kehtivad ja kindlad analüüsitulemused.
- GMT-d ja kahepoolsed 95% usaldusvahemikud arutati tiitrite keskmise logaritmi ja vastavate usaldusvahemike astendamise (Student T jaotuse alusel). Analüüsitulemustele, mille väärtus jäi alla LLOQ, määrati väärtuseks $0,5 \times$ LLOQ.
- n = nende osalejate arv, kellel oli antud analüüsile antud proovivõtu ajapunktis seroloogiline vastus.
- Täpne kahepoolne usaldusvahemik, mille arvutamiseks kasutati Clopperi-Pearsoni meetodit.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Comirnaty'ga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta COVID-19 ennetamises (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Ei kohaldata.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Korduvtoksilisuse, reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Üldine toksilisus

Rottidel, kellele manustati intramuskulaarselt Comirnaty't (inimesele mõeldud 3 täisannust üks kord nädalas, mille tagajärjel on kontsentratsioonid rottidel kehakaalu erinevuste tõttu suhteliselt suuremad), tekkisid süstekoha tursed ja eriteem ning suurenes vere valgeliblede (sh basofiilide ja eosinofiilide) arv, mis on kooskõlas põletikulise ravivastusega; lisaks täheldati portaalhepatotsüütide vakuoliseerumist (ilma maksakahjustusteta). Kõik toimed olid pöörduvad.

Genotoksilisus/kartsinogeensus

Genotoksilisuse ega kartsinogeensuse uuringuid ei tehtud. Eeldatakse, et vaktsiini koostisosadel (lipiidid ja mRNA) ei ole genotoksilist potentsiaali.

Reproduktsioonitoksilisus

Reproduktsiooni- ja arengutoksilisust uuriti rottidega tehtud fertiilsuse ja arengutoksilisuse kombineeritud uuringus, kus emasetele rottidele manustati intramuskulaarselt Comirnaty't enne paaritumist ja tiinuse ajal (inimesele mõeldud 4 täisannust, mille tagajärjel on kontsentratsioonid rottidel

kehakaalu erinevuste tõttu suhteliselt suuremad; annused manustati ajavahemikus alates 21. päevast enne paaritumist kuni 20. tiinuspäevani). SARS-CoV-2 neutraliseerivad antikehareaktsioonid tekkisid nii emasloomadel (ajavahemikus alates enne paaritumist kuni uuringu lõpuni 21. postnataalsel päeval) kui ka loodetel ja järglastel. Vaktsiiniga seotud toimeid emasloomade viljakusele, tiinusele ega embrüofetaalsele/järglaste arengule ei olnud. Vaktsiini platsentabarjääri läbimise või piimaga eritumise kohta andmed puuduvad.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

((4-hüdroksübutüül)asaandiüül)bis(heksaan-6,1-diüül)bis(2-heksüüldekanoat) (ALC-0315)

2-[(polüetüleenglükool)-2000]-N,N-ditetradeetsüülatsietamiid (ALC-0159)

1,2-distearoüül-sn-glütsero-3-fosfokoliin (DSPC)

Kolesterool

Trometamool

Trometamoolvesinikkloriid

Sahharoos

Süstevesi

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal

Külmunud viaal

2 aastat säilitamisel temperatuuril -90 °C ... -60 °C .

Vaktsiin tarnitakse külmutatult temperatuuril -90 °C ... -60 °C . Külmutatud vaktsiini võib hoida pärast kättesaamist temperatuuril -90 °C ... -60 °C või 2 °C ... 8 °C .

Üheannuselised viaalid

Kui üheannuselisi viaale on säilitatud külmutatult temperatuuril -90 °C ... -60 °C , võib vaktsiini 10 viaaliga pakendid lasta üles sulada temperatuuril 2 °C ... 8 °C 2 tunni jooksul või üksikud viaalid lasta üles sulada toatemperatuuril (kuni 30 °C) kuni 30 minutit.

Mitmeannuselised viaalid

Kui mitmeannuselisi viaale on säilitatud külmutatult temperatuuril -90 °C ... -60 °C , võib vaktsiini 10 viaaliga pakendid lasta üles sulada temperatuuril 2 °C ... 8 °C 6 tunni jooksul või üksikud viaalid lasta üles sulada toatemperatuuril (kuni 30 °C) kuni 30 minutit.

Ülessulanud viaal

10 nädalat säilitamist ja transporti temperatuuril 2 °C ... 8 °C 2 aastase kõlblikkusaja jooksul.

- Pärast vaktsiini võtmist temperatuurile 2 °C ... 8 °C tuleb märkida välispakendile uus kõlblikkusaeg ning selle möödumisel tuleb vaktsiin ära kasutada või hävitada. Algne kõlblikkusaeg tuleb läbi kriipsutada.
- Kui vaktsiini tarnitakse temperatuuril 2 °C ... 8 °C , tuleb seda hoida temperatuuril 2 °C ... 8 °C . Välispakendil olev kõlblikkusaeg peab olema uuendatud, et kajastada kõlblikkusaega külmkapis säilitamisel, ning algne kõlblikkusaeg peab olema läbi kriipsutatud.

Avamata viaale võib hoida enne kasutamist kuni 12 tundi temperatuuril 8 °C ... 30 °C .

Ülessulanud viaale võib käsitseda tavapärase valgustusega tubastes tingimustes.

Ülessulanud vaktsiini ei tohi uuesti külmutada.

Külmkapist väljavõetud vaktsiini käsitlemine erinevatel temperatuuridel

- Stabiilsusandmed näitavad, et ravim säilib avamata viaalis kuni 10 nädalat, kui seda hoitakse temperatuuril $-2\text{ °C}...2\text{ °C}$ 10-nädalase säilitusaja jooksul temperatuuril $2\text{ °C}...8\text{ °C}$.
- Stabiilsusandmed näitavad, et viaali võib hoida kuni 24 tundi temperatuuril $8\text{ °C}...30\text{ °C}$, sealhulgas kuni 12 tundi pärast korgi esmakordset läbistamist.

See teave on mõeldud tervishoiutöötajate juhendamiseks ainult ajutiste temperatuurikõikumiste korral.

Avatud viaal

Dispersiooni kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 12 tunni jooksul temperatuuril $2\text{ °C}...30\text{ °C}$, see hõlmab kuni 6 tunni pikkust transpordiaega. Kui pakendi avamise meetod ei välista mikrobioloogilise saastatuse ohtu, tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab kasutusaegse säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida sügavkülmas temperatuuril $-90\text{ °C}...-60\text{ °C}$.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Säilitamise ajal tuleb vähendada valguse ligipääsu ning kaitsta otsese päikesevalguse ja ultraviolettkiirguse eest.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi ülessulamist ja esmakordset avamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Comirnaty dispersioon tarnitakse 2 ml läbipaistvas viaalis (I tüüpi klaasist), mis on suletud punnkorgi (sünteesilisest broombutüülkummist) ja kinnitatud alumiiniumümbrisega, millel on eemaldatav hall plastkate.

Üks üheannuseline viaal sisaldab ühte 0,3 ml annust, vt lõigud 4.2 ja 6.6.

Üks mitmeannuseline viaal (2,25 ml) sisaldab kuut 0,3 ml annust, vt lõigud 4.2 ja 6.6.

Üheannuselise viaali pakendi suurus: 10 viaali.

Mitmeannuselise viaali pakendi suurused: 10 viaali või 195 viaali.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kasutamiseelse käsitlemise juhend

Süstedispersiooni steriilsuse tagamiseks peab Comirnaty't ettevalmistav tervishoiutöötaja järgima aseptika nõudeid.

- **Veenduge**, et viaalil oleks **hall plastkate** ja ravimi **nimetus oleks Comirnaty 30 mikrogrammi/annuses süstedispersiooni** (12-aastased ja vanemad).
- Kui viaalil on muu ravimi nimetus, vt vastava ravimvormi ravimi omaduste kokkuvõtet.
- Kui viaale hoitakse külmutatuna, tuleb need enne kasutamist lasta üles sulada. Külmunud viaalid tuleb ülessulamiseks viia ruumi, mille temperatuur on $2\text{ °C}...8\text{ °C}$. Enne kasutamist tuleb veenduda, et viaalid oleks täielikult üles sulanud.
 - Üheannuselised viaalid: 10 viaaliga üheannuseliste viaalide pakendi ülessulamine võib võtta 2 tundi.
 - Mitmeannuselised viaalid: 10 viaaliga mitmeannuseliste viaalide pakendi ülessulamine võib võtta 6 tundi.
- Pärast viaalide võtmist temperatuurile $2\text{ °C}...8\text{ °C}$ tuleb uuendada karbil olevat kõlblikkusaega.

- Avamata viaale võib **hoida kuni 10 nädalat temperatuuril 2 °C...8 °C**, ületamata trükitud kõlblikkusaega (EXP).
- Teise võimalusena võib üksikuid külmutatud viaale lasta üles sulada 30 minuti jooksul temperatuuril kuni 30 °C.
- Enne kasutamist võib avamata viaale hoida kuni 12 tundi temperatuuril kuni 30 °C. Ülessulanud viaale võib käsitseda tavapärase valgustusega tubastes tingimustes.

0,3 ml annuste ettevalmistamine

- Segamiseks pöörake viaale enne kasutamist ettevaatlikult 10 korda ümber. Mitte loksutada.
- Enne segamist võib ülessulanud dispersioon sisaldada valgeid kuni valkjaid läbipaistmatuid amorfseid osakesi.
- Pärast segamist peab vaktsiin olema valge kuni valkjas, ilma nähtavate osakesteta dispersioon. Kui vaktsiinis on nähtavaid osakesi või kui selle värv on muutunud, ei tohi seda kasutada.
- Kontrollige, kas viaal on üheannuseline või mitmeannuseline ja järgige vastavaid alltoodud kasutusjuhiseid:
 - Üheannuselised viaalid
 - Tõmmake viaalist üks 0,3 ml annus vaktsiini.
 - Hävitage viaal ja järelejäänud vaktsiin.
 - Mitmeannuselised viaalid
 - Mitmeannuselised viaalid sisaldavad kuut 0,3 ml annust.
 - Järgides aseptika nõudeid puhastage viaali punnkork ühekordse antiseptilise tampooniga.
 - Tõmmake viaalist 0,3 ml Comirnaty't.

Kuuenda annuse väljatõmbamiseks ühest viaalist tuleb kasutada **väikese tühimahuga süstlaid ja/või nõelu**. Süstla ja nõela kombinatsiooni tühimaht ei tohi olla suurem kui 35 mikrolitrit. Standardsete süstalde ja nõelte kasutamise korral ei pruugi ühes viaalis olla kuuenda annuse väljatõmbamiseks piisavalt vaktsiini.

- Üks vaktsiiniannus peab olema 0,3 ml.
- Kui viaali jäänud vaktsiinist ei piisa täielikuks 0,3 ml annuseks, tuleb viaal ja järelejäänud vaktsiin hävitada.
- Märkige viaalile õige kuupäev/kellaaeg. Hävitage kasutamata vaktsiin 12 tunni möödumisel korgi esmakordsest läbistamisest.

Hävitamine

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

BioNTech Manufacturing GmbH
 An der Goldgrube 12
 55131 Mainz
 Saksamaa
 Telefon: +49 6131 9084-0
 Faks: +49 6131 9084-2121
 service@biontech.de

8. MÜÜGILOA NUMBRID

Üheannuselised viaalid

EU/1/20/1528/013

Mitmeannuselised viaalid

EU/1/20/1528/002

EU/1/20/1528/003

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 21. detsember 2020

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 10. oktoober 2022

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel:

<http://www.ema.europa.eu>.

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Comirnaty 10 mikrogrammi/annuses süstedispersiooni kontsentraat
COVID-19 mRNA vaktsiin

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Ravim on mitmeannuselises oranži plastkattega viaalis ja seda tuleb enne kasutamist lahjendada.

Pärast lahjendamist sisaldab üks 1,3 ml viaal kümmet 0,2 ml annust, vt lõigud 4.2 ja 6.6

Üks annus (0,2 ml) sisaldab 10 mikrogrammi tosinameraani, COVID-19 mRNA vaktsiini (modifitseeritud nukleosiidiga, lipiidsetes nanoosakestes).

Tosinameraan on üheaahelaline 5'-cap struktuuriga informatsiooni-RNA (*messenger RNA*, mRNA), toodetud *in vitro* rakuvaba transkriptsiooni teel vastavat SARS-CoV-2 viiruse ogavalku (S-valku) kodeerivalt matriits-DNA-lt.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstedispersiooni kontsentraat (steriilne kontsentraat).
Vaktsiin on valge kuni valkjas külmutatud dispersioon (pH 6,9...7,9).

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Comirnaty 10 mikrogrammi/annuses süstedispersiooni kontsentraat on näidustatud 5...11-aastaste laste aktiivseks immuniseerimiseks, et ennetada SARS-CoV-2 poolt põhjustatud COVID-19.

Vaktsiini kasutamine peab toimuma kooskõlas ametlike juhenditega.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Lapsed vanuses 5...11 aastat (st 5 kuni < 12-aastased)

Comirnaty 10 mikrogrammi/annuses manustatakse pärast lahjendamist ühekordse 0,2 ml intramuskulaarse süstena lastele vanuses 5...11 aastat, olenemata sellest, kas vaktsineeritavat on eelnevalt COVID-19 vastu vaktsineeritud või mitte (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Isikutele, keda on eelnevalt COVID-19 vastu vaktsineeritud, tuleb Comirnaty't manustada vähemalt 3 kuud pärast COVID-19 vaktsiini viimase annuse saamist.

Raske immuunpuudulikkusega 5-aastased ja vanemad lapsed

Isikutele, kellel on raske immuunpuudulikkus, võib manustada täiendavaid annuseid riiklike juhendite kohaselt (vt lõik 4.4).

Comirnaty 10 mikrogrammi/annuses võib kasutada ainult 5...11-aastastel lastel.

Lapsed

Kuuekuustele ja vanematele imikutele ning kuni 4-aastastele lastele on saadaval lastele mõeldud ravimvormid. Üksikasjad leiate teiste ravimvormide ravimi omaduste kokkuvõttest.

Vaktsiini ohutus ja efektiivsus imikutel vanuses < 6 kuud ei ole veel tõestatud.

Manustamisviis

Comirnaty 10 mikrogrammi/annuses süstedispersiooni kontsentraati tuleb manustada pärast lahjendamist intramuskulaarselt (vt lõik 6.6).

Pärast lahjendamist sisaldavad Comirnaty viaalid kümnet 0,2 ml vaktsiiniannust. Kümne annuse väljatõmbamiseks ühest viaalist tuleb kasutada väikese tühimahuga süstlaid ja/või nõelu. Süstla ja nõela kombinatsiooni tühimaht ei tohi olla suurem kui 35 mikrolitrit. Standardsete süstalde ja nõelte kasutamise korral ei pruugi ühes viaalis olla kümnenda annuse väljatõmbamiseks piisavalt vaktsiini. Järgmised nõuded kohalduvad olenemata süstla ja nõela tüübist:

- üks vaktsiiniannus peab olema 0,2 ml;
- kui viaali jäänud vaktsiinist ei piisa täielikuks 0,2 ml annuseks, tuleb viaal ja järelejäänud vaktsiin hävitada;
- annuse saamiseks ei tohi kokku koguda vaktsiini jääke erinevatest viaalidest.

Eelistatud süstekoht on õlavarre deltalihhas.

Vaktsiini ei tohi süstida intravaskulaarselt, subkutaanselt ega intradermaalselt.

Vaktsiini ei tohi segada samas süstlas mitte ühegi teise vaktsiini ega ravimpreparaadiga.

Ettevaatusabinõud enne vaktsiini manustamist vt lõik 4.4.

Vaktsiini ülessulamise, käsitlemise ja hävitamise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Üldised soovitus

Ülitundlikkus ja anafülaksia

Teatatud on anafülaksia juhtudest. Vaktsiini manustamise järgselt tekkida võiva anafülaktilise reaktsiooni korral peab olema kiiresti kättesaadav asjakohane meditsiiniline abi ja järelevalve.

Vaktsineeritud tuleb pärast vaktsiini manustamist vähemalt 15 minutit hoolikalt jälgida. Neile, kellel tekkis pärast Comirnaty eelneva annuse manustamist anafülaksia, et tohi järgmist annust manustada.

Müokardiit ja perikardiit

Comirnaty'ga vaktsineerimise järel esineb müokardiidi ja perikardiidi suurenenud risk. Need seisundid võivad tekkida juba mõne päeva jooksul pärast vaktsineerimist ja on esinenud peamiselt 14 päeva

jooksul pärast vaktsineerimist. Neid on täheldatud sagedamini pärast teist vaktsineerimist ja sagedamini noorematel meestel (vt lõik 4.8). Olemasolevad andmed näitavad, et enamik juhte paraneb. Mõnedel juhtudel oli vajalik intensiivravi ning on esinenud surmaga lõppenud juhte.

Tervishoiutöötajad peavad olema valvsad müokardiidi ja perikardiidi nähtude ja sümptomite suhtes. Vaktsineeritavatele (sh lapsevanematele ja hooldajatele) tuleb selgitada, et nad pöörduksid otsekohe arsti poole, kui neil tekivad pärast vaktsineerimist müokardiidile või perikardiidile viitavad sümptomid, näiteks (äge ja püsiv) rindkerevalu, raskendatud hingamine või südamepekslemine.

Tervishoiutöötajad peavad selle seisundi diagnoosimisel ja ravimisel järgima ravijuhendit ja/või konsulteerima spetsialistidega.

Ärevusega seotud reaktsioonid

Seoses vaktsineerimisprotseduuriga võivad tekkida ärevusega seotud reaktsioonid, sh vasovagaalsed reaktsioonid (sünkoop), hüperventilatsioon või stressiga seotud reaktsioonid (nt pearinglus, palpitatsioonid, südame löögisageduse kiirenemine, vererõhu muutused, paresteesia, hüpesteesia ja higistamine). Stressiga seotud reaktsioonid on ajutised ja isemööduvad. Inimestel soovitatakse pöörduda vaktsineerija poole ning paluda neil sümptomeid hinnata. Minestamise tagajärjel tekkida võivate vigastuste vältimiseks tuleb kindlasti tarvitusele võtta ettevaatusabinõud.

Kaasuvad haigused

Palavikuga kulgeva ägeda haigusega või ägeda infektsiooniga isikutel tuleb vaktsineerimine edasi lükata. Kerge infektsiooni ja/või madala palaviku korral ei pea vaktsineerimisega ootama.

Trombotsütopeenia ja hüübimishäired

Nagu teiste intramuskulaarsete süstete puhul, tuleb vaktsiini manustada ettevaatusega isikutele, kes saavad ravi antikoagulantidega või kellel on trombotsütopeenia või mis tahes hüübimishäire (nt hemofiilia), kuna neil isikutel võib pärast intramuskulaarset manustamist tekkida veritsus või verevalumid.

Immuunpuudulikkusega isikud

Immuunpuudulikkusega isikutel, sh immunosuppressantidega ravi saavatel isikutel ei ole vaktsiini efektiivsust ja ohutust hinnatud. Immuunpuudulikkusega isikutel võib Comirnaty olla vähem efektiivne.

Kaitse kestus

Vaktsiini pakutava kaitse kestus ei ole teada, kuna seda alles piiritletakse käimasolevate kliiniliste uuringutega.

Vaktsiini efektiivsuse piirangud

Nagu kõikide vaktsiinide puhul, ei pruugi ka Comirnaty olla efektiivne kõigil vaktsineeritutel. Täieliku kaitse tekkimiseks pärast vaktsineerimist võib kuluda kuni 7 päeva.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole uuritud.

Comirnaty manustamist koos teiste vaktsiinidega ei ole uuritud.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Suur hulk vaatlusandmeid rasedate kohta, keda vaktsineeriti Comirnaty'ga raseduse teisel ja kolmandal trimestril, ei ole näidanud ebasoodsa lõpptulemusega raseduste sagenemist. Ehkki andmed raseduse lõpptulemuste kohta pärast vaktsineerimist esimesel trimestril on hetkel piiratud, ei ole täheldatud raseduse katkemise riski suurenemist. Loomkatsed ei näita otsest ega kaudset kahjulikku toimet

rasedusele, embrüofetaalsele arengule, sünnitusele ega postnataalsele arengule (vt lõik 5.3). Comirnaty't võib kasutada raseduse ajal.

Imetamine

Kuna Comirnaty süsteemne toime imetaval naisel on ebaoluline, siis toimet rinnaga toidetavale vastsündinule/imikule ei ole oodata. Pärast vaktsineerimist rinnaga toitvate naiste vaatlusandmed ei ole näidanud kõrvaltoimete riski rinnaga toidetavatele vastsündinutele/imikutele.

Fertiilsus

Loomkatsed ei näita otsest ega kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Comirnaty ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Samas võivad mõned lõigus 4.8 mainitud kõrvaltoimed ajutiselt mõjutada teie autojuhtimise või masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Lapsed vanuses 5...11 aastat (st 5 kuni < 12-aastased) – pärast 2 annust

Uuringus 3 manustati kokku 3109 lapsele vanuses 5...11 aastat vähemalt üks annus Comirnaty 10 µg ja kokku 1538 lapsele vanuses 5...11 aastat manustati platseebot. Uuringu 3 II/III faasi analüüsimise ajaks andmete kogumise lõppkuupäevaga 20. mai 2022 oli 2206 (1481 Comirnaty 10 µg rühmas ja 725 platseeborühmas) last jälgitud platseebokontrolliga, pimendatud jälgimisperioodil ≥ 4 kuud pärast teise annuse manustamist. Uuringu 3 ohutushindamine on käimas.

Comirnaty üldine ohutusprofiil 5...11-aastastel osalejatel sarnanes ≥ 16 -aastaste osalejate omaga. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed 5...11-aastastel lastel, kes said kaks annust, olid valu süstekohas (> 80%), väsimus (> 50%), peavalu (> 30%), punetus ja turse süstekohas (≥ 20), müalgia, külmavärinad ja diarröa (> 10%).

Lapsed vanuses 5...11 aastat (st 5 kuni < 12-aastased) – pärast tõhustusannust

Uuringu 3 alarühmas said kokku 401 last vanuses 5...11 aastat Comirnaty 10 µg tõhustusannuse vähemalt 5 kuud (vahemik 5...9 kuud) pärast esmase vaktsineerimiskeemi lõpetamist. Uuringu 3 II/III faasi alarühma analüüs põhineb kuni 22. märtsini 2022 kogutud andmetel (jälgimisaja mediaan 1,3 kuud).

Tõhustusannuse üldine ohutusprofiil oli sarnane esmase vaktsineerimiskeemi järgselt täheldatuga. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed lastel vanuses 5...11 aastat olid valu süstekohas (> 70%), väsimus (> 40%), peavalu (> 30%), müalgia, külmavärinad, punetus ja turse süstekohas (> 10%).

Noorukid vanuses 12...15 aastat – pärast 2 annust

Uuringu 2 pikaajalise ohutuskontrolli analüüsis osales 2260 noorukit (1131 Comirnaty rühmas ja 1129 platseebo rühmas) vanuses 12...15 aastat. Neist 1559 noorukit (786 Comirnaty rühmas ja 773 platseebo rühmas) on jälgitud ≥ 4 kuud pärast teise annuse manustamist.

Comirnaty üldine ohutusprofiil 12...15-aastastel noorukitel sarnanes ≥ 16 -aastaste osalejate omaga. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed 12...15-aastastel noorukitel, kes said 2 annust, olid valu süstekohas (> 90%), väsimus ja peavalu (> 70%), müalgia ja külmavärinad (> 40%), artralgia ja pürektsia (> 20%).

Osalejad vanuses ≥ 16 aastat – pärast 2 annust

Uuringus 2 manustati kokku 22 026 osalejale vanuses ≥ 16 aastat vähemalt 1 annus Comirnaty 30 μg ja kokku 22 021 osalejale vanuses ≥ 16 aastat manustati platseebot (sh noorukid vanuses 16...17 aastat, kellest 138-le manustati vaktsiini ja 145-le platseebot). Kokku 20 519 osalejale vanuses ≥ 16 aastat manustati 2 annust Comirnaty't.

Uuringu 2 andmete analüüsimise ajaks (platseebokontrolliga pimendatud jälgimisperioodi (kuni osalejate pimemenetluse lõpetamise kuupäevadeni) andmete kogumise lõppkuupäev oli 13. märts 2021) oli ≥ 4 kuud pärast teise annuse manustamist kokku jälgitud 25 651 (58,2%) osalejat (13 031 Comirnaty rühmas ja 12 620 platseeborühmas) vanuses ≥ 16 aastat. Hinnati kokku 15 111 (7704 Comirnaty rühmas ja 7407 platseeborühmas) 16...55-aastast osalejat ja kokku 10 540 (5327 Comirnaty rühmas ja 5213 platseeborühmas) ≥ 56 -aastast osalejat.

Kõige sagedasemad kõrvaltoimed 16-aastastel ja vanematel osalejatel, kes said 2 annust, olid valu süstekohas ($> 80\%$), väsimus ($> 60\%$), peavalu ($> 50\%$), müalgia ($> 40\%$), külmavärinad ($> 30\%$), artralgia ($> 20\%$) ning pürektsia ja turse süstekohas ($> 10\%$); kõrvaltoimed olid üldjuhul kerge või mõõduka intensiivsusega ja taandusid mõne päeva jooksul pärast vaktsineerimist. Kõrgema vanuse korral vähenes veidi kõrvaltoimete esinemissagedus.

Viiesaja neljakümne viie ≥ 16 -aastase, Comirnaty't saava, uuringueelselt SARS-CoV-2 suhtes seroposiitse osaleja ohutusprofiil sarnanes üldpopulatsiooni omaga.

Osalejad vanuses ≥ 12 aastat – pärast tõhustusannust

Uuringu 2 II/III faasi alarühmas osalejatele (306 täiskasvanut vanuses 18...55 aastat, kes olid saanud Comirnaty esmase 2-annuselise vaktsineerimisskeemi) manustati ligikaudu 6 kuud (vahemikus 4,8...8,0 kuud) pärast 2. annuse saamist Comirnaty tõhustusannus. Üldiselt oli tõhustusannuse saanud osalejate järelkontrolli mediaanne kestus 8,3 kuud (vahemikus 1,1...8,5 kuud) ja 301 osalejat jälgiti ≥ 6 kuud pärast tõhustusannuse saamist kuni andmete kogumise lõppkuupäevani (22. november 2021).

Tõhustusannuse üldine ohutusprofiil oli sarnane 2 annuse manustamise järgselt täheldatuga. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed 18...55-aastastel osalejatel olid valu süstekohas ($> 80\%$), väsimus ($> 60\%$), peavalu ($> 40\%$), müalgia ($> 30\%$), külmavärinad ja artralgia ($> 20\%$).

Platseebokontrolliga tõhustusannuse uuringus 4 manustati uuringust 2 värvatud ≥ 16 -aastastele osalejatele vähemalt 6 kuud pärast Comirnaty teist annust Comirnaty tõhustusannus (5081 osalejat) või platseebo (5 044 osalejat). Üldiselt oli tõhustusannuse saanud osalejate järelkontrolli mediaanne kestus 2,8 kuud (vahemikus 0,3...7,5 kuud) pärast tõhustusannuse manustamist pimendatud, platseebokontrolliga järelkontrolli perioodil kuni andmete kogumise lõppkuupäevani (8. veebruar 2022). Neist 1281 osalejat (895 Comirnaty rühmas ja 386 platseeborühmas) jälgiti ≥ 4 kuud pärast Comirnaty tõhustusannuse saamist. Comirnaty uusi kõrvaltoimeid ei tuvastatud.

Uuringu 2 II/III faasi alarühmas osalejatele (825 noorukit vanuses 12...15 aastat, kes olid saanud Comirnaty esmase 2-annuselise vaktsineerimisskeemi) manustati ligikaudu 11,2 kuud (vahemikus 6,3...20,1 kuud) pärast 2. annuse saamist Comirnaty tõhustusannus. Üldiselt oli tõhustusannuse saanud osalejate järelkontrolli mediaanne kestus 9,5 kuud (vahemikus 1,5...10,7 kuud) kuni andmete kogumise lõppkuupäevani (3. november 2022). Comirnaty uusi kõrvaltoimeid ei tuvastatud.

Tõhustusannus pärast esmast vaktsineerimist teise müügiluba omava COVID-19 vaktsiiniga

Viies sõltumatus uuringus Comirnaty tõhustusannuse kasutamise kohta isikutel, kelle esmane vaktsineerimisskeem oli lõpule viidud teise müügiluba omava COVID-19 vaktsiiniga (heteroloogne tõhustusannus), uusi ohutusprobleeme ei tuvastatud (vt lõik 5.1).

Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgsete kogemuste käigus ≥ 5 -aastastel isikutel täheldatud kõrvaltoimete tabel

Kliiniliste uuringute käigus täheldatud kõrvaltoimed on loetletud allpool, vastavalt järgmistele esinemissageduse kategooriatele: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 1. Comirnaty kliiniliste uuringute ja turuletulekujärgsete kogemuste käigus ≥ 5 -aastastel isikutel esinenud kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoimed
Vere ja lümfisüsteemi häired	Sage	Lümphadenopaatia ^a
Immuunsüsteemi häired	Aeg-ajalt	Ülitundlikkus-reaktsioonid (nt lööve, sügelus, urtikaaria ^b , angioödeem ^b)
	Teadmata	Anafülaksia
Ainevahetus- ja toitumishäired	Aeg-ajalt	Söögiisu vähenemine
Psühhiaatrilised häired	Aeg-ajalt	Unetus
Närvisüsteemi häired	Väga sage	Peavalu
	Aeg-ajalt	Pearinglus ^d , letargia
	Harv	Äge perifeerne näonärvihalvatus ^c
	Teadmata	Paresteesia ^d , hüpesteesia ^d
Südame häired	Väga harv	Müokardiit ^d , perikardiit ^d
Seedetrakti häired	Väga sage	Kõhulahtisus ^d
	Sage	Iiveldus, oksendamise ^d
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Aeg-ajalt	Hüperhidroos, öine higistamine
	Teadmata	Multiformne erüteem ^d
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Väga sage	Artralgia, müalgia
	Aeg-ajalt	Valu jäsemetes ^e
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Teadmata	Vererohke menstruatsioon ⁱ
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage	Valu süstekohas, väsimus, külmavärinad, pürekia ^f , turse süstekohas
	Sage	Punetus süstekohas ^h
	Aeg-ajalt	Asteenia, halb enesetunne, sügelus süstekohas
	Teadmata	Vaktsineeritud jäseme ulatuslik turse ^d , näo turse ^g

- 5-aastastel ja vanematel osalejatel teatati lümfadenopaatiaastast sagedamini pärast tõhustusannust ($\leq 2,8\%$) kui pärast esmase vaktsineerimisskeemi annuseid ($\leq 0,9\%$).
- Urtikaaria ja angioödeemi esinemissagedus oli harv.
- Kliinilise uuringu ohutusalase jälgimisperioodi jooksul seisuga 14. november 2020 teatas neli osalejat COVID-19 mRNA vaktsiini rühmas ägedast perifeerselt näonärvihalvusest. Näonärvihalvatus tekkis 37. päeval pärast 1. annuse saamist (osaleja ei saanud 2. annust) ning 3., 9. ja 48. päeval pärast 2. annuse saamist. Platseeborühmas ägeda perifeerse näonärvihalvatus (ehk paralüüsi) juhtudest ei teatatud.
- Kõrvaltoime tuvastati turuletulekujärgselt.
- Kohaldub vaktsineeritud käsivarrele.
- Teise annuse manustamise järgselt oli pürekia esinemissagedus suurem kui pärast esimese annuse manustamist.
- Müügiloo andmise järel on teatatud näo tursest vaktsiini saanud isikutel, kellel on anamneesis dermatoloogiliste täiteainete süsted.
- Lastel vanuses 5...11 aastat esines süstekoha punetust sagedamini (väga sage).
- Enamik juhte näis olevat kerged ja ajutised.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Müokardiit ja perikardiit

Müokardiidi suurenenud risk pärast Comirnaty'ga vaksineerimist on suurim noorematel meestel (vt lõik 4.4).

Kahes suures Euroopa farmakoepidemioloogilises uuringus hinnati pärast Comirnaty teist annust täiendavat riski noorematel meestel. Ühes uuringus tõendati, et 7 päeva pärast teist annust esines 12...29-aastastel meestel ligikaudu 0,265 (95% usaldusvahemik: 0,255...0,275) täiendavat müokardiidijuhtu 10 000 isiku kohta võrreldes isikutega, kes ei saanud vaktsiini. Teises uuringus esines 16...24-aastastel meestel 28 päeva pärast teist annust 0,56 (95% usaldusvahemik: 0,37...0,74) täiendavat müokardiidijuhtu 10 000 isiku kohta võrreldes isikutega, kes ei saanud vaktsiini.

Piiratud andmed näitavad, et müokardiidi ja perikardiidi tekkerisk pärast Comirnaty'ga vaksineerimist näib lastel vanuses 5...11 aastat olevat väiksem kui 12...17-aastastel.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu ja lisada partii number, kui see on saadaval.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise andmed on saadaval kliinilises uuringus osalenud 52 uuritava kohta, kellele manustati lahendusvea tõttu 58 mikrogrammi Comirnaty't. Vaktsiini saajad ei teatanud reaktogeensuse ega kõrvaltoimete esinemissageduse suurenemisest.

Üleannustamise korral on soovitatav jälgida elulisi funktsioone ja vajaduse korral alustada sümptomaatilist ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: vaktsiinid, viraalsed vaktsiinid; ATC-kood: J07BN01

Toimemehhanism

Comirnaty sisaldab modifitseeritud nukleosiidiga mRNA-d, mis on pakitud lipiidsetesse nanoosakestesse, mille abil viiakse mittereplitseeruv RNA peremeesrakkudesse. Selle tulemusena käivitub SARS-CoV-2 S ogavalgu antigeeni transientne ekspressioon. mRNA kodeerib membraanseoselist täispikka ogavalku S, mille keskel heeliksil on kaks punktmutatsiooni. Nende kahe aminohappe mutatsioon proliiniks lukustab ogavalgu S antigeenselt eelistatud fusioonieelsesesse struktuuri. Vaktsiin kutsub esile nii neutraliseerivate antikehade kui ka rakulise immuunvastuse tekke ogavalgu antigeeni vastu, mis võivad osaleda COVID-19 vastases kaitses.

Efektiivsus

Uuring 2 on mitmekeskuseline rahvusvaheline platseebokontrolliga, vaatlejale pimendatud, annust tuvastav, vaktsiinikandidaati valiv I/II/III faasi efektiivsusuuring osalejatel vanuses ≥ 12 aastat. Randomiseerimine stratifitseeriti vanuse järgi: 12...15-aastased, 16...55-aastased või ≥ 56 -aastased, kusjuures vähemalt 40% osalejatest olid ≥ 56 -aastased. Uuringust jäeti välja immuunpuudulikkusega isikud ja COVID-19 eelneva kliinilise või mikrobioloogilise diagnoosiga isikud. Uuringusse kaasati isikud, kellel oli olemasolev stabiilne haigus (määratletud kui haigus, mis ei nõua uuringusse registreerimisele eelnenud 6 nädala jooksul ravi olulist muutmist ega haiglaravi haiguse süvenemise tõttu) ning ka teadaoleva stabiilse, inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV), C-hepatiidi viiruse (HCV) või B-hepatiidi viiruse (HVB) infektsiooniga isikud.

Efektiivsus osalejatel vanuses ≥ 16 aastat – pärast 2 annust

Uuringu 2 II/III faasis randomiseeriti 14. novembriks 2020 kogutud andmeil ligikaudu 44 000 osalejat võrdse suurusega rühmadesse saama 2 annust COVID-19 mRNA vaktsiini või platseebot. Efektiivsusanalüüsid hõlmasid osalejaid, kes said teise annuse vaktsiini 19...42 päeva jooksul pärast esimest vaktsineerimist. Enamik (93,1%) vaktsineeritud said teise annuse 19...23 päeva pärast 1. annust. Patsiente plaanitakse jälgida 24 kuud pärast 2. annuse manustamist ohutuse ja COVID-19 vastase efektiivsuse hindamiseks. Kliinilises uuringus osalejad pidid platseebo või COVID-19 mRNA vaktsiini saamiseks tagama, et gripivaktsiini manustamisele eelnev ja järgnev periood oleks vähemalt 14 päeva. Kliinilises uuringus osalejad pidid platseebo või COVID-19 mRNA vaktsiini saamiseks tagama, et enne uuringuandmete kogumise lõpetamist oleks vere-/plasmatoodete või immunoglobuliinide manustamisele eelnev ja järgnev periood vähemalt 60 päeva.

Esmase efektiivsuse tulemusnäitaja analüüsi populatsioon hõlmas 36 621 osalejat vanuses ≥ 12 aastat (18 242 COVID-19 mRNA vaktsiini rühmas ja 18 379 platseeborühmas), kellel ei tuvastatud tõendeid SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta 7 päeva jooksul pärast teise annuse manustamist. Lisaks hõlmas populatsioon 134 osalejat vanuses 16...17 aastat (66 COVID-19 mRNA vaktsiini rühmas ja 68 platseeborühmas) ning 1616 osalejat vanuses ≥ 75 aastat (804 COVID-19 mRNA vaktsiini rühmas ja 812 platseeborühmas).

Esmase efektiivsusanalüüsi ajaks oli osalejaid jälgitud sümptomaatilise COVID-19 suhtes COVID-19 mRNA rühmas kokku 2214 inimaastat ja platseeborühmas kokku 2222 inimaastat.

Raske COVID-19 tekkeriskiga osalejatel, sealhulgas neil, kellel oli üks või mitu kaasuvat haigust, mis suurendavad raske COVID-19 tekkeriski (nt astma, kehamassiindeks (KMI) ≥ 30 kg/m², krooniline kopsuhaigus, suhkurtõbi, hüpertensioon), ei olnud vaktsiini üldises efektiivsuses olulisi kliinilisi erinevusi.

Vaktsiini efektiivsusandmed on esitatud tabelis 2.

Tabel 2. Vaktsiini efektiivsus – COVID-19 esmakordne tekkimine alates 7. päevast pärast 2. annuse saamist, vanuserühmade kaupa – osalejatel puudusid infektsioonitunnused enne 7 päeva möödumist 2. annuse manustamisest – hinnatava efektiivsusega (7 päeva) populatsioon

COVID-19 esmakordne tekkimine alates 7. päevast pärast 2. annuse saamist osalejatel, kelle kohta puudusid tõendid SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta*			
Alarühm	COVID-19 mRNA vaktsiin N ^a = 18 198 Juhud n ^{1b} Jälgimisperioodi kestus ^c (n ^{2d})	Platseebo N ^a = 18 325 Juhud n ^{1b} Jälgimisperioodi kestus ^c (n ^{2d})	Vaktsiini efektiivsuse % (95% CI) ^e
Kõik osalejad	8 2,214 (17 411)	162 2,222 (17 511)	95,0 (90,0; 97,9)
16...64-aastased	7 1,706 (13 549)	143 1,710 (13 618)	95,1 (89,6; 98,1)
≥ 65-aastased	1 0,508 (3848)	19 0,511 (3880)	94,7 (66,7; 99,9)
65...74-aastased	1 0,406 (3074)	14 0,406 (3095)	92,9 (53,1; 99,8)
≥ 75-aastased	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1; 100,0)

Märkus. Haigusjuhud kinnitati pöördtranskriptsiooni-polümeraasi ahelreaktsiooniga (*Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction*, RT-PCR) ja vähemalt ühe COVID-19-ga kooskõlas oleva sümptomiga [*Haigusjuhu määratlus: (vähemalt üks järgmistest) palavik, uus või süvenev köha, uus või süvenev düspnoe, külmavärinad, uus või süvenev lihasevalu, uus maitse- või lõhnataju kaotus, valulik kõri, diarröa või oksendamise.]

* Analüüsiiti osalejaid, kelle kohta puudusid seroloogilised ja virooloogilised tõendid (7 päeva enne viimast annust) SARS-CoV-2 infektsiooni eelneva põdemise kohta (st N-siduvate antikehade analüüs [seerumis] oli 1. visiidiil negatiivne ning SARS-CoV-2 1. ja 2. visiidiil nukleiinhappe amplifikatsiooni meetodil (*nucleic acid amplification tests*, NAAT) [ninakaabe] tuvastamatu) ning kelle NAAT-i (ninakaape) uuringutulemused olid negatiivsed igal plaanivälisel visiidiil 7 päeva enne 2. annuse manustamist.

- N = konkreetsetes rühmas osalejate arv.
- n¹ = tulemusnäitajate määratlusele vastavate osalejate arv.
- Antud tulemusnäitaja kogu jälgimisaeg 1000 inimaasta kohta kõigil uuritava tulemusnäitaja riskirühma kuuluvatel osalejatel. COVID-19 haigusjuhtude loendamise periood: 7 päeva pärast 2. annuse manustamist kuni jälgimisperioodi lõpuni.
- n² = tulemusnäitaja riskirühma kuuluvate osalejate arv.
- Vaktsiini efektiivsuse kahepoolne usaldusvahemik (CI) tuletatakse Clopperi ja Pearsoni meetodil, mida kohandatakse jälgimisaaja põhisel. CI-d kordsuse osas ei kohandatud.

COVID-19 mRNA vaktsiini efektiivsus COVID-19 esmakordse avaldumise ärahoidmisel 2. annuse manustamisest 7 päeva möödumisel 16-aastastel ja vanematel osalejatel, kelle kohta puudusid või esinesid tõendid SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta, oli platseeboga võrreldes 94,6% (95% usaldusvahemik 89,6...97,6%).

Lisaks näitasid esmase efektiivsuse tulemusnäitaja alarühmapõhised analüüsid, et efektiivsuse punkthinnangud olid sugude, etniliste rühmade ning raske COVID-19 suure tekkeriskiga seotud kaasuvate haigustega osalejate lõikes sarnased.

Uuendatud efektiivsusanalüüsid viidi läbi täiendavate kinnitatud COVID-19 juhtudega, mis lisandusid pimendatud, platseebokontrolliga järelkontrolli käigus (efektiivsuspopulatsioonis, kuni 6 kuud pärast teise annuse manustamist).

Vaktsiini uuendatud efektiivsusandmed on esitatud tabelis 3.

Tabel 3. Vaktsiini efektiivsus – COVID-19 esmakordne tekkimine alates 7. päevast pärast 2. annuse saamist, vanuserühmade kaupa – osalejad, kelle kohta puudusid tõendid SARS-CoV-2 infektsiooni* varasema põdemise kohta enne 7 päeva möödumist 2. annuse manustamisest – hinnatava efektiivsusega (7 päeva) populatsioon platseebokontrolliga jälgimisperioodi jooksul

Alarühm	COVID-19 mRNA vaktsiin N ^a = 20 998 Juhud n1 ^b Jälgimisperioodi kestus ^c (n2 ^d)	Platseebo N ^a = 21 096 Juhud n1 ^b Jälgimisperioodi kestus ^c (n2 ^d)	Vaktsiini efektiivsuse % (95% CI ^e)
Kõik osalejad ^f	77 6,247 (20 712)	850 6,003 (20 713)	91,3 (89,0; 93,2)
16...64-aastased	70 4,859 (15 519)	710 4,654 (15 515)	90,6 (87,9; 92,7)
65-aastased ja vanemad	7 1,233 (4192)	124 1,202 (4226)	94,5 (88,3; 97,8)
65...74-aastased	6 0,994 (3350)	98 0,966 (3379)	94,1 (86,6; 97,9)
75-aastased ja vanemad	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

Märkus. Haigusjuhud kinnitati pöördtranskriptsiooni-polümeraasi ahelreaktsiooniga (RT-PCR) ja vähemalt ühe COVID-19-ga kooskõlas oleva sümptomiga (sümptomid olid muu hulgas palavik, uus või süvenev köha, uus või süvenev düspnoe, külmavärinad, uus või süvenev lihasevalu, uus maitse- või lõhnataju kaotus, valulik kõri, diarröa või oksendamine).

* Analüüsiti osalejaid, kelle kohta puudusid tõendid SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta (st N-siduvate antikehade analüüs [seerumis] oli 1. visiidiil negatiivne ning SARS-CoV-2 1. ja 2. visiidiil ninakaapega tuvastamatu) ning kelle ninakaape uuringutulemused olid negatiivsed igal plaanivälisel visiidiil enne 7 päeva möödumist 2. annuse manustamisest.

- N = konkreetsetes rühmas osalejate arv.
- n1 = tulemusnäitajate määratlusele vastavate osalejate arv.
- Antud tulemusnäitaja kogu jälgimisaeg 1000 inimaasta kohta kõigil uuritava tulemusnäitaja riskirühma kuuluvatel osalejatel. COVID-19 haigusjuhtude loendamise periood: 7 päeva pärast 2. annuse manustamist kuni jälgimisperioodi lõpuni.
- n2 = tulemusnäitaja riskirühma kuuluvate osalejate arv.
- Vaktsiini efektiivsuse kahepoolne 95% usaldusvahemik (CI) tuletatakse Clopperi ja Pearsoni meetodil, mida kohandatakse jälgimisaja põhisedelt.
- Hõlmas kinnitatud juhte 12...15-aastastel osalejatel: 0 COVID-19 mRNA vaktsiini rühmas; 16 platseeborühmas.

Uuendatud efektiivsusanalüüsis oli COVID-19 mRNA vaktsiini efektiivsus COVID-19 esmakordse avaldumise ennetamisel (hinnatuna alates 7 päeva möödumisest 2. annuse manustamisest perioodil, mil Wuhan/metsiktüüpi ja alfa variandid olid domineerivad tüved) efektiivsuspopulatsioonis osalejatel, kelle kohta puudusid või esinesid tõendid SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta, platseeboga võrreldes 91,1% (95% CI 88,8...93,0%).

Lisaks näitasid alarühma uuendatud efektiivsusanalüüsid, et efektiivsuspunktide hinnangud olid sugude, etniliste rühmade ja geograafilise asukoha ning raske COVID-19 suure tekkeriskiga seotud kaasuvate haiguste ja rasvumusega osalejate lõikes sarnased.

Efektiivsus raske COVID-19 vastu

Teiseste efektiivsuse tulemusnäitajate uuendatud efektiivsusanalüüsid kinnitasid, et COVID-19 mRNA vaktsiin aitab ennetada rasket COVID-19.

13. märtsi 2021 seisuga kohaldub vaktsiini efektiivsus raske COVID-19 vastu ainult osalejatele, kes olid või ei olnud varem SARS-CoV-2 infektsiooni põdenud (tabel 4), kuna COVID-19 juhtude arv osalejatel, kellel ei olnud varasemat SARS-CoV-2 infektsiooni, oli sama mis osalejatel, kellel oli või ei olnud varasemat SARS-CoV-2 infektsiooni (nii COVID-19 mRNA vaktsiini kui ka platseeborühmas).

Tabel 4. Vaktsiini efektiivsus – raske COVID-19 esmakordne tekkimine platseebokontrolliga jälgimisperioodi jooksul osalejatel, kes olid või ei olnud varem SARS-CoV-2 infektsiooni põdenud (USA Toidu- ja Raviameti (FDA)* andmeil), pärast 1. annuse saamist või alates 7. päevast pärast 2. annuse saamist

	COVID-19 mRNA vaktsiin Juhud n1 ^a Jälgimisperioodi kestus (n2 ^b)	Platseebo Juhud n1 ^a Jälgimisperioodi kestus (n2 ^b)	Vaktsiini efektiivsuse % (95% CI ^c)
Pärast 1. annust ^d	1 8,439 ^e (22 505)	30 8,288 ^e (22 435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 päeva pärast 2. annust ^f	1 6,522 ^g (21 649)	21 6,404 ^g (21 730)	95,3 (70,9; 99,9)

Märkus. Haigusjuhud kinnitati pöördtranskriptsiooni-polümeraasi ahelreaktsiooniga (RT-PCR) ja vähemalt ühe COVID-19-ga kooskõlas oleva sümptomiga (sümptomid olid muu hulgas palavik, uus või süvenev köha, uus või süvenev düspnoe, külmavärinad, uus või süvenev lihasevalu, uus maitse- või lõhnataju kaotus, valulik kõri, diarröa või oksendamine).

* COVID-19 põhjustatud raske haigus on FDA määratluse kohaselt kinnitatud COVID-19 ja vähemalt üks järgmistest:

- puhkeseisundis esinevad kliinilised nähud, mis viitavad raskele süsteemsele haigusele (hingamissagedus ≥ 30 hingetõmmet minutis, südame löögisagedus ≥ 125 lööki minutis, hapnikuga küllastatus ruumiõhu tingimustes ja merepinna kõrgusel $\leq 93\%$ või arteriaalse vere hapniku osarõhu ja sissehingatud hapniku fraktsiooni suhe < 300 mmHg);
- hingamispuudulikkus [määratletud kui suures koguses hapniku, mitteinvasiivse ventilatsiooni, mehaanilise ventilatsiooni või kehavälise membraanoksügenatsiooni vajadus];
- tõendid šoki tekkimise kohta (süstoolne vererõhk < 90 mmHg, diastoolne vererõhk < 60 mmHg või vasopressorite kasutamise vajadus);
- oluline äge neeru-, maksa- või neuroloogiline funktsioonihäire;
- intensiivraviosakonda viimine;
- surm.

a. n1 = tulemusnäitajate määratlusele vastavate osalejate arv.

b. n2 = tulemusnäitaja riskirühma kuuluvate osalejate arv.

c. Vaktsiini efektiivsuse kahepoolne usaldusvahemik (CI) tuletatakse Clopperi ja Pearsoni meetodil, mida kohandatakse jälgimisaja põhisel.

d. Efektiivsust hinnati 1. annuse põhjal kogu (muudetud ravikavatsusega) efektiivsuspopulatsioonis, kuhu kuulusid kõik randomiseeritud osalejad, kes said vähemalt ühe annuse uuringuvaktsiini.

e. Antud tulemusnäitaja kogu jälgimisaeg 1000 inimaasta kohta kõigil uuritava tulemusnäitaja riskirühma kuuluvatel osalejatel. COVID-19 haigusjuhtude loendamise periood: pärast 1. annuse manustamist kuni jälgimisperioodi lõpuni.

f. Efektiivsuse hindamisel tugineti hinnatava efektiivsusega (7 päeva) populatsioonil, kuhu kuulusid kõik sobivad randomiseeritud osalejad, kellele tehakse kõik randomiseeritud vaktsineerimised eelnevalt kindlaksmääratud perioodil ja kellel ei ole arsti hinnangul muid olulisi kõrvalekaldeid uuringuplaanist.

g. Antud tulemusnäitaja kogu jälgimisaeg 1000 inimaasta kohta kõigil uuritava tulemusnäitaja riskirühma kuuluvatel osalejatel. COVID-19 haigusjuhtude loendamise periood: 7 päeva pärast 2. annuse manustamist kuni jälgimisperioodi lõpuni.

Efektiivsus ja immunogeensus noorukitel vanuses 12...15 aastat – pärast 2 annust

Uuringu 2 esimeses analüüsis (mis vastab järelkontrolli kestuse mediaanile > 2 kuud pärast 2. annust) 12...15-aastastel noorukitel, kelle kohta puudusid tõendid varasema infektsiooni põdemise kohta, ei esinenud haigusjuhte 1005 vaktsiini saanud osalejal ning esines 16 juhtu 978 platseebot saanud osalejal. Efektiivsuse punkthinnang on 100% (95% usaldusvahemik 75,3; 100,0). Osalejatest, kelle kohta olid või puudusid tõendid varasema infektsiooni põdemise kohta, ei esinenud haigusjuhte 1119 vaktsiini saanud osalejal ning esines 18 juhtu 1110 platseebot saanud osalejal. Ka see näitab, et efektiivsuse punkthinnang on 100% (95% usaldusvahemik 78,1; 100,0).

Uuendatud efektiivsusanalüüsid viidi läbi täiendavate kinnitatud COVID-19 juhtudega, mis lisandusid pimendatud, platseebokontrolliga jälgimise ajal, mis vastab efektiivsuspopulatsioonis järelkontrolli kestusele kuni 6 kuud pärast 2. annust.

Uuringu 2 uuendatud efektiivsusanalüüsis 12...15-aastastel noorukitel, kelle kohta puudusid tõendid varasema infektsiooni põdemise kohta, ei esinenud haigusjuhte 1057 vaktsiini saanud osalejale ning esines 28 juhtu 1030 platseebot saanud osalejale. Perioodil, mil alfa-variant oli domineeriv tüvi, oli efektiivsuse punkthinnang 100% (95% usaldusvahemik 86,8; 100,0). Osalejatest, kelle kohta olid või puudusid tõendid varasema infektsiooni põdemise kohta, ei esinenud haigusjuhte 1119 vaktsiini saanud osalejale ning esines 30 juhtu 1109 platseebot saanud osalejale. Ka see näitab, et efektiivsuse punkthinnang on 100% (95% usaldusvahemik 87,5; 100,0).

Uuringus 2 analüüsiti SARS-CoV-2 neutraliseerivate antikehade tiitreid 1 kuu pärast 2. annust juhuslikult valitud osalejate alarühmas, kellel ei olnud seroloogilisi ega virooloogilisi tõendeid varasema SARS-CoV-2 infektsiooni kohta kuni 1 kuu pärast 2. annust, ning võrreldi 12...15-aastaste noorukite (n = 190) ravivastust 16...25-aastaste osalejate omaga (n = 170).

12...15-aastaste vanuserühma võrdluses 16...25-aastaste vanuserühmaga oli geomeetriliste keskmiste tiitrite (*geometric mean titres*, GMT) suhe 1,76 ja kahepoolne 95% CI 1,47...2,10. Seega, kuna geomeetrilise keskmise suhte [*geometric mean ratio*, GMR] kahepoolse 95% CI alumine piir oli > 0,67, täideti 1,5-kordne mittehalevuse kriteerium.

Efektiivsus ja immunogeensus lastel vanuses 5...11 aastat (st 5 kuni < 12-aastased) – pärast 2 annust

Uuring 3 on I/II/III faasi uuring, mis hõlmab avatud, vaktsiini annust tuvastavat osa (I faas) ning mitmekeskuselise rahvusvahelise randomiseeritud, platseebokontrolliga (füsioloogiline lahus), vaatlejale pimendatud, efektiivsust hindavat osa (II/III faas), kuhu on kaasatud osalejad vanuses 5...11 aastat. Enamik (94,4%) randomiseeritud, vaktsiini saanud lastest said teise annuse 19...23 päeva pärast 1. annust.

Esiõlged vaktsiini efektiivsust kirjeldavad tulemused 5...11-aastastel lastel, kelle kohta puudusid tõendid SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta, on esitatud tabelis 5. COVID-19 juhtumeid ei täheldatud ei vaktsiinirühmas ega platseeborühmas osalejatel, kelle kohta olid tõendid SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta.

Tabel 5. Vaktsiini efektiivsus – COVID-19 esmakordne tekkimine 7 päeva jooksul pärast 2. annuse saamist: puudusid tõendid infektsiooni esinemise kohta enne 7 päeva möödumist 2. annuse manustamisest – II/III faas – lapsed vanuses 5...11 aastat, hinnatava efektiivsusega populatsioon

COVID-19 esmakordne tekkimine 7 päeva jooksul pärast 2. annuse saamist 5...11-aastastel lastel, kelle kohta puudusid tõendid SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta*			
	COVID-19 mRNA vaktsiin 10 µg/annus N ^a = 1305 Juhud n ^{1b} Jälgimisperioodi kestus ^c (n ^{2d})	Platseebo N ^a = 663 Juhud n ^{1b} Jälgimisperioodi kestus ^c (n ^{2d})	Vaktsiini efektiivsuse % (95% CI)
Lapsed vanuses 5...11 aastat	3 0,322 (1273)	16 0,159 (637)	90,7 (67,7; 98,3)

Märkus. Haigusjuhud kinnitati pöörtranskriptsiooni-polümeraasi ahelreaktsiooniga (RT-PCR) ja vähemalt ühe COVID-19-ga kooskõlas oleva sümptomiga (sümptomid olid muu hulgas palavik, uus või süvenev köha, uus või süvenev düspnoe, külmavärinad, uus või süvenev lihasevalu, uus maitse- või lõhnataju kaotus, valulik kõri, diarröa või oksendamise).

* Analüüsiti osalejaid, kelle kohta puudusid tõendid SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta (st N-siduvate antikehade analüüs [seerumis] oli 1. visiidiil negatiivne ning SARS-CoV-2 1. ja 2. visiidiil ninakaapega tuvastamatu) ning kelle ninakaape uuringutulemused olid negatiivsed igal plaanivälisel visiidiil enne 7 päeva möödumist 2. annuse manustamisest.

a. N = konkreetses rühmas osalejate arv.

- b. n_1 = tulemusnäitajate määratlusele vastavate osalejate arv.
- c. Antud tulemusnäitaja kogu jälgimisaeg 1000 inimaasta kohta kõigil uuritava tulemusnäitaja riskirühma kuuluvatel osalejatel. COVID-19 haigusjuhtude loendamise periood: 7 päeva pärast 2. annuse manustamist kuni jälgimisperioodi lõpuni.
- d. n_2 = tulemusnäitaja riskirühma kuuluvate osalejate arv.

Eelnevalt täpsustatud hüpoteesil põhinev efektiivsusanalüüs viidi läbi pimendatud, platseebokontrolliga jälgimisperioodi jooksul lisandunud täiendavate kinnitatud COVID-19 juhtudega, mis esindab efektiivsuspopulatsioonis kuni 6-kuulist perioodi pärast 2. annuse manustamist.

Uuringu 3 efektiivsusanalüüsis 5...11-aastastel lastel, kelle kohta puudusid tõendid infektsiooni varasema põdemise kohta, esines 10 juhtu 2703 vaktsiini saanud osalejal ning 42 juhtu 1348 platseebot saanud osalejal. Perioodil, mil delta-variant oli domineeriv tüvi, oli efektiivsuse punkthinnang 88,2% (95% usaldusvahemik 76,2; 94,7). Osalejatel, kelle kohta olid või puudusid tõendid infektsiooni varasema põdemise kohta, esines 12 juhtu 3018 vaktsiini saanud osalejal ning 42 juhtu 1511 platseebot saanud osalejal. Efektiivsuse punkthinnang on 85,7% (95% usaldusvahemik 72,4; 93,2).

Uuringus 3 näitas SARS-CoV-2 50% neutraliseerivate antikehade tiitrite (NT50) analüüs 1 kuu pärast 2. annuse manustamist juhuslikult valitud osalejate alarühmas, kus võrreldi 5...11-aastaseid lapsi (st 5 kuni < 12-aastased) uuringu 3 II/III faasis ja uuringu 2 II/III faasis osalenud 16...25-aastaseid uuritavaid, kelle kohta puudusid seroloogilised või viroloogilised tõendid SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta kuni 1 kuu pärast 2. annust, ning kes vastasid nii GMR-i kui ka seroloogiliste vastuste erinevuse osas etteantud immunogeensuseandmete ülekandmise kriteeriumidele. Seroloogilise vastuse saavutanuteks loeti need, kes saavutasid SARS-CoV-2 NT50 vähemalt 4-kordse suurenemise võrreldes uuringueelsete näitajatega (enne 1. annuse saamist).

SARS-CoV-2 NT50 GMR 1 kuu pärast 2. annust oli 5...11-aastastel lastel (st 5 kuni < 12-aastastel) võrreldes noorte täiskasvanutega vanuses 16...25 aastat 1,04 (kahepoolne 95% usaldusvahemik: 0,93; 1,18). Osalejate hulgas, kelle kohta puudusid tõendid SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta kuni 1 kuu pärast 2. annust, tekkis 99,2%-l 5...11-aastastest lastest ja 99,2%-l 16...25-aastastest osalejatest seroloogiline vastus 1 kuu pärast 2. annust. Seroloogilise vastusega osalejate osakaalu erinevus kahe vanuserühma vahel (lapsed – noored täiskasvanud) oli 0,0% (kahepoolne 95% usaldusvahemik: -2,0%; 2,2%). Need andmed on esitatud tabelis 6.

Tabel 6. 50% neutraliseerivate antikehade tiitri geomeetrilise keskmise suhte kokkuvõtte ja seroloogilise vastusega osalejate osakaalude erinevus – 5...11-aastaste laste võrdlus (uuring 3) 16...25-aastaste osalejatega (uuring 2) – osalejad, kelle kohta puudusid tõendid infektsiooni varasema põdemise kohta kuni 1 kuu pärast 2. annust – immunogeensusandmete ülekandmise alarühm – II/III faas – hinnatava immunogeensususega populatsioon

		COVID-19 mRNA vaktsiin		5...11 aastat/ 16...25 aastat	
		10 µg/annus 5...11 aastat N ^a = 264	30 µg/annus 16...25 aastat N ^a = 253		
	Ajapunkt ^b	GMT ^c (95% CI ^e)	GMT ^c (95% CI ^e)	GMR ^d (95% CI ^d)	Immunogeensus- andmete ülekandmise eesmärk saavutatud ^e (jah/ei)
50% neutraliseeriva tiitri geomeetiline keskmine^f (GMT^c)	1 kuu pärast 2. annust	1197,6 (1106,1; 1296,6)	1146,5 (1045,5; 1257,2)	1,04 (0,93; 1,18)	Jah
	Ajapunkt ^b	n ^g (%) (95% CI ^h)	n ^g (%) (95% CI ^h)	Erinevus % ⁱ (95% CI ^j)	Immunogeensus- andmete ülekandmise eesmärk saavutatud ^k (jah/ei)
Seroloogilise vastuse määr (%) 50% neutraliseeriva tiitri korral^f	1 kuu pärast 2. annust	262 (99,2) (97,3; 99,9)	251 (99,2) (97,2; 99,9)	0,0 (-2,0; 2,2)	Jah

Lühendid: CI = usaldusvahemik (*confidence interval*); GMR = geomeetrilise keskmise suhte (*geometric mean ratio*); GMT = geomeetrilise keskmise tiiter (*geometric mean titre*); LLOQ = kvantifitseerimise alampiir (*lower limit of quantitation*); NAAT = nukleiinhappe võimendusmeetod (*nucleic acid amplification test*); NT50 = 50% neutraliseeriv tiiter; SARS-CoV-2 = raskekujulise ägeda respiratoorse sündroomiga koroonaviirus-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*).

Märkus. Analüüsi osalejaid, kelle kohta puudusid seroloogilised ja virooloogilised tõendid (kuni 1 kuu pärast 2. annuse järgselt kogutud vereproovi) SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta (st N-siduvate antikehade analüüs [seerumis] oli 1. annuse visiidil ja 1 kuu pärast 2. annust negatiivne ning SARS-CoV-2 1. ja 2. annuse visiidil ninakaapega tuvastamatu ning kelle ninakaape uuringutulemused olid negatiivsed igal plaanivälisel visiidil kuni 1 kuu pärast 2. annuse järgselt kogutud vereproovi) ja kelle anamneesis ei olnud COVID-19.

Märkus. Seroloogiline vastus on määratletud kui NT50 ≥ 4-kordne suurenemine võrreldes uuringueelsete näitajatega (enne 1. annust). Kui uuringueelne näitaja on väiksem kui LLOQ, peetakse vaktsineerimisjärgset analüüsitulemust ≥ 4 × LLOQ seroloogiliseks vastuseks.

- N = osalejate arv, kellel on enne vaktsineerimist ja 1 kuu pärast 2. annust kehtivad ja kindlad analüüsitulemused. Need väärtused on ka nimetajad, mida kasutatakse seroloogilise vastuse määrade osakaalude arutamisel.
- Uuringuplaaniga kindlaks määratud vereproovi võtmise ajad.
- GMT-d ja kahepoolsed 95% usaldusvahemikud arutati tiitrite keskmise logaritmi ja vastavate usaldusvahemike astendamise (Student T jaotuse alusel). Analüüsitulemustele, mille väärtus jäi alla LLOQ, määrati väärtuseks 0,5 × LLOQ.
- GMR-id ja kahepoolsed 95% usaldusvahemikud arutati tiitrite logaritmidest keskmiste erinevuste (vanus 5...11 aastat miinus vanus 16...25 aastat) ja vastavate usaldusvahemike astendamise (Student T jaotuse alusel).
- GMT-põhine immunogeensusandmete ülekandmine kinnitatakse juhul, kui GMR-i kahepoolse 95% usaldusvahemiku alampiir on > 0,67 ja GMR-i punkthinnang on ≥ 0,8.
- SARS-CoV-2 NT50 määramiseks kasutati SARS-CoV-2 mNeonGreeni viiruse mikroneutraliseerimise analüüsi. Analüüsis kasutatakse USA_WA1/2020 tüvest pärinevat fluorestseeruvat reporterviirust ja viiruse

neutraliseerimise kinnitamiseks kasutatakse Vero rakukultuuride monokihte. Näidis-NT50 määratletakse kui vastastikune seerumilahjendus, mille korral 50% viirusest neutraliseeritakse.

- g. n = osalejate arv, kellel tuvastati 1 kuu pärast 2. annust NT50 põhjal seroloogiline vastus.
- h. Täpne kahepoolne usaldusvahemik, mille arvutamiseks kasutati Clopperi-Pearsoni meetodit.
- i. Osakaalude erinevus, mille väljendamiseks kasutati protsenti (vanus 5...11 aastat miinus vanus 16...25 aastat).
- j. Kahepoolne usaldusvahemik (Miettineni ja Nurmineni meetodi põhjal) osakaalude erinevuse väljatoomiseks, mille väljendamiseks kasutati protsenti.
- k. Seroloogilise vastuse määrale tuginev immunogeensusandmete ülekandmine kinnitatakse juhul, kui seroloogilise vastuse erinevuse kahepoolse 95% usaldusvahemiku alampiir on suurem kui $-10,0\%$.

Immunogeensus lastel vanuses 5...11 aastat (st 5 kuni < 12-aastased) – pärast tõhustusannust

Uuringus 3 manustati Comirnaty tõhustusannus 401-le juhuslikult valitud osalejale. Tõhustussannuse efektiivsus lastel vanuses 5...11 aastat tuletatakse immunogeensususe põhjal. Immunogeensususe hindamiseks määrati SARS-CoV-2 võrdlustüve (USA_WA1/2020) NT50. Üks kuu pärast tõhustusannuse saamist näitasid NT50 analüüsid GMT-de olulist suurenemist 5...11-aastastel lastel, kelle kohta puudusid kuni 1 kuu pärast 2. annuse ja tõhustusannuse saamist seroloogilised ja virooloogilised tõendid varasema SARS-CoV-2 infektsiooni kohta. See analüüs on kokku võetud tabelis 7.

Tabel 7. Geomeetriliste keskmiste tiitrite kokkuvõte – NT50 – osalejad, kelle kohta puudusid tõendid varasema infektsiooni põdemise kohta – II/III faas – immunogeensususe alarühm – 5...11-aastased – hinnatava immunogeensususega populatsioon

	Proovivõtu ajapunkt ^a		
	1 kuu pärast tõhustusannust ($n^b = 67$)	1 kuu pärast 2. annust ($n^b = 96$)	1 kuu pärast tõhustusannust/ 1 kuu pärast 2. annust
Analüüs	GMT ^c (95% CI ^e)	GMT ^c (95% CI ^e)	GMR ^d (95% CI ^d)
SARS-CoV-2 neutraliseerimise analüüs – NT50 (tiiter)	2720,9 (2280,1; 3247,0)	1253,9 (1116,0; 1408,9)	2,17 (1,76; 2,68)

Lühendid: CI = usaldusvahemik (*confidence interval*); GMR = geomeetrilise keskmise suhe (*geometric mean ratio*); GMT = geomeetrilise keskmise tiiter (*geometric mean titre*); LLOQ = kvantifitseerimise alampiir (*lower limit of quantitation*); NT50 = 50% neutraliseeriv tiiter; SARS-CoV-2 = raskekujulise ägeda respiratoorse sündroomiga koroonaviirus-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*).

- a. Uuringuplaaniga kindlaks määratud vereproovi võtmise ajad.
- b. n = osalejate arv, kellel on antud annuse / proovide võtmise ajapunktides konkreetse analüüsi jaoks kehtivad ja kindlad analüüsitulemused.
- c. GMT-d ja kahepoolsed 95% usaldusvahemikud arvatati tiitrite keskmise logaritmi ja vastavate usaldusvahemike astendamise (Student T jaotuse alusel). Analüüsitulemustele, mille väärtus jäi alla LLOQ, määrati väärtuseks $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- d. GMR-id ja kahepoolsed 95% usaldusvahemikud arvatati tiitrite logaritmidest keskmiste erinevuste (1 kuu pärast tõhustusannust miinus 1 kuu pärast 2. annust) ja vastavate usaldusvahemike astendamise (Student T jaotuse alusel).

Lapsed

Euroopa Raviamet on peatanud kohustuse esitada Comirnaty'ga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta COVID-19 ennetamises (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Ei kohaldata.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Korduvtoksilisuse, reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Üldine toksilisus

Rottidel, kellele manustati intramuskulaarselt Comirnaty't (inimesele mõeldud 3 täisannust üks kord nädalas, mille tagajärjel on kontsentratsioonid rottidel kehakaalu erinevuste tõttu suhteliselt suuremad), tekkisid süstekoha tursed ja erütem ning suurenes vere valgeliblede (sh basofiilide ja eosinofiilide) arv, mis on kooskõlas põletikulise ravivastusega; lisaks täheldati portaalhepatotsüütide vakuoliseerumist (ilma maksakahjustusteta). Kõik toimed olid pöörduvad.

Genotoksilisus/kartsinogeensus

Genotoksilisuse ega kartsinogeensusu uuringuid ei tehtud. Eeldatakse, et vaktsiini koostisosadel (lipiidid ja mRNA) ei ole genotoksilist potentsiaali.

Reproduktsoonitoksilisus

Reproduktiooni- ja arengutoksilisust uuriti rottidega tehtud fertiilsuse ja arengutoksilisuse kombineeritud uuringus, kus emasetele rottidele manustati intramuskulaarselt Comirnaty't enne paaritumist ja tiinuse ajal (inimesele mõeldud 4 täisannust, mille tagajärjel on kontsentratsioonid rottidel kehakaalu erinevuste tõttu suhteliselt suuremad; annused manustati ajavahemikus alates 21. päevast enne paaritumist kuni 20. tiinuspäevani). SARS-CoV-2 neutraliseerivad antikehareaktsioonid tekkisid nii emasloomadel (ajavahemikus alates enne paaritumist kuni uuringu lõpuni 21. postnataalsel päeval) kui ka loodetel ja järglastel. Vaktsiiniga seotud toimeid emasloomade viljakusele, tiinusele ega embrüofetaalsele/järglaste arengule ei olnud. Vaktsiini platsentabarjääri läbimise või piimaga eritumise kohta andmed puuduvad.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

((4-hüdroksübutüül)asaandiüül)bis(heksaan-6,1-diüül)bis(2-heksüüldekanoaat) (ALC-0315)

2-[(polüetüleenglükool)-2000]-N,N-ditetradetsüülatssetamiid (ALC-0159)

1,2-distearoüül-sn-glütsero-3-fosfokoliin (DSPC)

Kolesterool

Trometamool

Trometamoolvesinikkloriid

Sahharoos

Süstevesi

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata vial

Külmunud vial

2 aastat säilitamisel temperatuuril -90 °C ... -60 °C .

Vaktsiin tarnitakse külmutatult temperatuuril -90 °C ... -60 °C . Külmutatud vaktsiini võib hoida pärast kättesaamist temperatuuril -90 °C ... -60 °C või 2 °C ... 8 °C .

Kui vialle on säilitatud külmutatult temperatuuril -90 °C ... -60 °C , võib vaktsiini 10 vialiga pakendid lasta üles sulada temperatuuril 2 °C ... 8 °C 4 tunni jooksul või üksikud vialid lasta üles sulada toatemperatuuril (kuni 30 °C) 30 minuti jooksul.

Ülessulanud viaal

10 nädalat säilitamist ja transportimist temperatuuril 2 °C...8 °C 2 aastase kõlblikkusaaja jooksul.

- Pärast vaktsiini võtmist temperatuurile 2 °C...8 °C tuleb uuendada väliskarbil olevat kõlblikkusaega ja vaktsiin tuleb enne selle möödumist ära kasutada või hävitada. Algne kõlblikkusaeg tuleb läbi kriipsutada.
- Kui vaktsiin tarnitakse temperatuuril 2 °C...8 °C, tuleb seda hoida temperatuuril 2 °C...8 °C. Veenduge, et välispakendil olev kõlblikkusaeg oleks uuendatud, et kajastada kõlblikkusaega külmpakis säilitamisel, ning et algne kõlblikkusaeg oleks läbi kriipsutatud.

Avamata viaale võib hoida enne kasutamist kuni 12 tundi temperatuuril 8 °C...30 °C.

Ülessulanud viaale võib käsitseda tavapärase valgustusega tubastes tingimustes.

Ülessulanud vaktsiini ei tohi uuesti külmutada.

Külmpakist väljavõetud vaktsiini käsitlemine erinevatel temperatuuridel

- Stabiilsusandmed näitavad, et ravim säilib avamata viaalis kuni 10 nädalat, kui seda hoitakse temperatuuril -2 °C...2 °C 10-nädalase säilitusaja jooksul temperatuuril 2 °C...8 °C.
- Stabiilsusandmed näitavad, et viaali võib hoida kuni 24 tundi temperatuuril 8 °C...30 °C, sealhulgas kuni 12 tundi pärast korgi esmakordset läbistamist.

See teave on mõeldud tervishoiutöötajate juhendamiseks ainult ajutiste temperatuurikõikumiste korral.

Lahjendatud ravim

Pärast lahjendamist naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega on dispersiooni kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus tõestatud 12 tunni jooksul temperatuuril 2 °C...30 °C, see hõlmab kuni 6 tunni pikkust transpordiaega. Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada, v.a juhud, mil lahjendamismeetod välistab mikrobioloogilise saastatuse riski. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab kasutusaegse säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida sügavkülmas temperatuuril -90 °C...-60 °C.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Säilitamise ajal tuleb vähendada valguse ligipääsu ning kaitsta otsese päikesevalguse ja ultraviolettkiirguse eest.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi ülessulamist ja lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

1,3 ml süstedispersiooni kontsentrati 2 ml läbipaistvas mitmeannuselises viaalis (I tüüpi klaasist), mis on suletud punnkorgi (sünteesilisest broombutüülkummist) ja kinnitatud alumiiniumümbrisega, millel on eemaldatav oranž plastkate. Ühes viaalis on 10 annust, vt lõik 6.6.

Pakendi suurused: 10 viaali või 195 viaali.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kasutamiseelse käsitlemise juhend

Süstedispersiooni steriilsuse tagamiseks peab Comirnaty't ettevalmistav tervishoiutöötaja järgima aseptika nõudeid.

- **Veenduge**, et viaalil oleks **oranž plastkate** ja ravimi **nimetus oleks Comirnaty 10 mikrogrammi/annuses süstedispersiooni kontsentrati** (5...11-aastased lapsed).

- Kui viaalil on muu ravimi nimetus, vt vastava ravimvormi ravimi omaduste kokkuvõtet.
- Kui viaale hoitakse külmutatuna, tuleb need enne kasutamist lasta üles sulada. Külmunud viaalid tuleb ülessulamiseks viia ruumi, mille temperatuur on 2 °C...8 °C; 10 viaaliga pakendi ülessulamine võib võtta 4 tundi. Enne kasutamist tuleb veenduda, et viaalid oleks täielikult üles sulanud.
- Pärast viaalide võtmist temperatuurile 2 °C...8 °C tuleb uuendada karbil olevat kõlblikkusaega.
- Avamata viaale võib **hoida kuni 10 nädalat temperatuuril 2 °C...8 °C**, ületamata trükitud kõlblikkusaega (EXP).
- Teise võimalusena võib üksikuid külmutatud viaale lasta üles sulada 30 minuti jooksul temperatuuril kuni 30 °C.
- Enne kasutamist võib avamata viaale hoida kuni 12 tundi temperatuuril kuni 30 °C. Ülessulanud viaale võib käsitseda tavapärase valgustusega tubastes tingimustes.

Lahjendamine

- Laske ülessulanud dispersiooniga viaalil soojeneda toatemperatuurini ning enne lahjendamist pöörake seda ettevaatlikult 10 korda ümber. Mitte loksutada.
- Enne lahjendamist võib ülessulanud dispersioon sisaldada valgeid või valkjaid läbipaistmatuid amorfseid osakesi.
- Ülessulatatud vaktsiini tuleb lahjendada originaalviaalis **1,3 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega**, kasutades 21 G või peenemat nõela ja järgides aseptika nõudeid.
- Enne nõela väljatõmbamist viaali punnkorgist tasakaalustage rõhk viaalis, tõmmates tühja lahjendussüstlasse 1,3 ml õhku.
- Pöörake viaale lahjendatud dispersiooniga ettevaatlikult 10 korda ümber. Mitte loksutada.
- Lahjendatud vaktsiin peab olema valge kuni valkjane, ilma nähtavate osakesteta dispersioon. Kui lahjendatud vaktsiinis on nähtavaid osakesi või kui selle värv on muutunud, ei tohi seda kasutada.
- Pärast lahjendamist tuleb viaalidele märkida õige **aegumiskuupäev ja -kellaeg**.
- **Pärast lahjendamist** hoida temperatuuril 2 °C...30 °C ja kasutada **12 tunni** jooksul.
- Lahjendatud dispersiooni ei tohi lasta külmuda ja seda ei tohi loksutada. Kui hoiate lahjendatud dispersiooni külmkapis, laske sellel enne kasutamist toatemperatuurini soojeneda.

0,2 ml annuste ettevalmistamine

- Pärast lahjendamist sisaldab viaal 2,6 ml ning sellest saab välja tõmmata kümme 0,2 ml annust.
- Järgides aseptika nõudeid puhastage viaali punnkork ühekordse antiseptilise tampooniga.
- Tõmmake viaalist 0,2 ml Comirnaty't lastele vanuses 5...11 aastat. Kümne annuse väljatõmbamiseks ühest viaalist tuleb kasutada **väikese tühimahuga süstlaid ja/või nõelu**. Süstla ja nõela kombinatsiooni tühimaht ei tohi olla suurem kui 35 mikroliitrit. Standardsete süstalde ja nõelte kasutamise korral ei pruugi ühes viaalis olla kümnenda annuse väljatõmbamiseks piisavalt vaktsiini.
- Üks vaktsiiniannus peab olema 0,2 ml.
- Kui viaali jäänud vaktsiinist ei piisa täielikuks 0,2 ml annuseks, tuleb viaal ja järelejäänud vaktsiin hävitada.
- Hävitage kasutamata vaktsiin 12 tunni möödumisel pärast lahjendamist.

Hävitamine

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Saksamaa

Telefon: +49 6131 9084-0
Faks: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

8. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/20/1528/004

EU/1/20/1528/005

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 21. detsember 2020

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 10. oktoober 2022

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Comirnaty 3 mikrogrammi/annuses süstedispersiooni kontsentraat
COVID-19 mRNA vaktsiin

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Ravim on mitmeannuselises pruuni plastkattega viaalis ja seda tuleb enne kasutamist lahjendada.

Pärast lahjendamist sisaldab üks 0,4 ml viaal kümmet 0,2 ml annust, vt lõigud 4.2 ja 6.6.

Üks annus (0,2 ml) sisaldab 3 mikrogrammi tosinameraani, COVID-19 mRNA vaktsiini (modifitseeritud nukleosiidiga, lipiidsetes nanoosakestes).

Tosinameraan on üheaahelaline 5'-*cap* struktuuriga informatsiooni-RNA (*messenger RNA*, mRNA), toodetud *in vitro* rakuvaba transkriptsiooni teel vastavat SARS-CoV-2 viiruse ogavalku (S-valku) kodeerivalt matriits-DNA-lt.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstedispersiooni kontsentraat (steriilne kontsentraat).

Vaktsiin on valge kuni valkjas külmutatud dispersioon (pH 6,9...7,9).

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Comirnaty 3 mikrogrammi/annuses süstedispersiooni kontsentraat on näidustatud 6-kuu kuni 4-aasta vanuste imikute ja laste aktiivseks immuniseerimiseks, et ennetada SARS-CoV-2 poolt põhjustatud COVID-19.

Vaktsiini kasutamine peab toimuma kooskõlas ametlike juhenditega.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Imikud ja lapsed vanuses 6 kuud kuni 4 aastat, kes ei ole läbinud esmast vaktsineerimisskeemi COVID-19 vaktsiiniga ega SARS-CoV-2 infektsiooni põdenud

Comirnaty 3 mikrogrammi/annuses manustatakse pärast lahjendamist 3 intramuskulaarse süstena (esmane vaktsineerimisskeem, kõik süsted 0,2 ml). Teine annus on soovitatav manustada 3 nädalat pärast esimest annust ning kolmas annus vähemalt 8 nädalat pärast teist annust (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Kui laps saab esmase vaktsineerimisskeemi erinevate annuste vahel 5-aastaseks, tuleb esmane vaktsineerimisskeem lõpetada sama 3-mikrogrammise annusega.

Imikud ja lapsed vanuses 6 kuud kuni 4 aastat, kes on läbinud esmase vaktsineerimisskeemi COVID-19 vaktsiiniga või SARS-CoV-2 infektsiooni põdenud

Imikutele ja lastele vanuses 6 kuud kuni 4 aastat manustatakse Comirnaty 3 mikrogrammi/annuses pärast lahjendamist ühe 0,2 ml intramuskulaarse süstena.

Isikutele, keda on eelnevalt COVID-19 vastu vaktsineeritud, tuleb Comirnaty't manustada vähemalt 3 kuud pärast COVID-19 vaktsiini viimase annuse saamist.

Raske immuunpuudulikkusega imikud ja lapsed vanuses 6 kuud kuni 4 aastat

Isikutele, kellel on raske immuunpuudulikkus, võib manustada täiendavaid annuseid riiklike juhendite kohaselt (vt lõik 4.4).

Asendatavus

Esmane vaktsineerimisskeem võib hõlmata Comirnaty't, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 või Comirnaty Omicron XBB.1.5 (või kombinatsiooni), kuid see ei tohi ületada esmaseks vaktsineerimisskeemiks vajalike annuste koguarvu. Esmane vaktsineerimisskeem tuleb manustada ainult üks kord.

Comirnaty asendatavus teiste tootjate COVID-19 vaktsiinidega ei ole tõestatud.

Lapsed

Lastele vanuses 5...11 aastat on saadaval lastele mõeldud ravimvormid. Üksikasjad leiate teiste ravimvormide ravimi omaduste kokkuvõttest.

Vaktsiini ohutus ja efektiivsus imikutel vanuses < 6 kuud ei ole veel tõestatud.

Manustamisviis

Comirnaty 3 mikrogrammi/annuses süstedispersiooni kontsentrati tuleb manustada pärast lahjendamist intramuskulaarselt (vt lõik 6.6).

Pärast lahjendamist sisaldavad Comirnaty viaalid kümnet 0,2 ml vaktsiiniannust. Kümne annuse väljatõmbamiseks ühest viaalist tuleb kasutada väikese tühimahuga süstlaid ja/või nõelu. Süstla ja nõela kombinatsiooni tühimaht ei tohi olla suurem kui 35 mikrolitrit. Standardsete süstalde ja nõelte kasutamise korral ei pruugi ühes viaalis olla kümnenda annuse väljatõmbamiseks piisavalt vaktsiini. Järgmised nõuded kohalduvad olenemata süstla ja nõela tüübist:

- üks vaktsiiniannus peab olema 0,2 ml;
- kui viaali jäänud vaktsiinist ei piisa täielikuks 0,2 ml annuseks, tuleb viaal ja järelejäänud vaktsiin hävitada;
- annuse saamiseks ei tohi kokku koguda vaktsiinijääke erinevatest viaalidest.

Imikutel vanuses 6...12 kuud on soovitatav süstekoht reie anterolateraalne külg. Üheaastastel ja vanematel isikutel on soovitatav süstekoht reie anterolateraalne külg või deltalihas.

Vaktsiini ei tohi süstida intravaskulaarselt, subkutaanselt ega intradermaalselt.

Vaktsiini ei tohi segada samas süstlas mitte ühegi teise vaktsiini ega ravimpreparaadiga.

Ettevaatusabinõud enne vaktsiini manustamist vt lõik 4.4.

Vaktsiini ülessulamise, käsitlemise ja hävitamise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Üldised soovitus

Ülitundlikkus ja anafülaksia

Teatatud on anafülaksia juhtudest. Vaktsiini manustamise järgselt tekkida võiva anafülaktilise reaktsiooni korral peab olema kiiresti kättesaadav asjakohane meditsiiniline abi ja järelevalve.

Vaktsineeritud tuleb pärast vaktsiini manustamist vähemalt 15 minutit hoolikalt jälgida. Neile, kellel tekkis pärast Comirnaty eelneva annuse manustamist anafülaksia, et tohi järgmist annust manustada.

Müokardiit ja perikardiit

Comirnaty'ga vaktsineerimise järel esineb müokardiidi ja perikardiidi suurenenud risk. Need seisundid võivad tekkida juba mõne päeva jooksul pärast vaktsineerimist ja on esinenud peamiselt 14 päeva jooksul pärast vaktsineerimist. Neid on täheldatud sagedamini pärast teist vaktsineerimist ja sagedamini noorematel meestel (vt lõik 4.8). Olemasolevad andmed näitavad, et enamik juhte paraneb. Mõnedel juhtudel oli vajalik intensiivravi ning on esinenud surmaga lõppenud juhte.

Tervishoiutöötajad peavad olema valvsad müokardiidi ja perikardiidi nähtude ja sümptomite suhtes. Vaktsineeritavatele (sh lapsevanematele ja hooldajatele) tuleb selgitada, et nad pöörduksid otsekohe arsti poole, kui neil tekivad pärast vaktsineerimist müokardiidile või perikardiidile viitavad sümptomid, näiteks (äge ja püsiv) rindkerevalu, raskendatud hingamine või südamepekslemine.

Tervishoiutöötajad peavad selle seisundi diagnoosimisel ja ravimisel järgima ravijuhendit ja/või konsulteerima spetsialistidega.

Ärevusega seotud reaktsioonid

Seoses vaktsineerimisprotseduuriga võivad tekkida ärevusega seotud reaktsioonid, sh vasovagaalsed reaktsioonid (sünkoop), hüperventilatsioon või stressiga seotud reaktsioonid (nt pearinglus, palpitatsioonid, südame löögisageduse kiirenemine, vererõhu muutused, paresteesia, hüpesteesia ja higistamine). Stressiga seotud reaktsioonid on ajutised ja isemööduvad. Inimestel soovitatakse pöörduda vaktsineerija poole ning paluda neil sümptomeid hinnata. Minestamise tagajärjel tekkida võivate vigastuste vältimiseks tuleb kindlasti tarvitusele võtta ettevaatusabinõud.

Kaasuvad haigused

Palavikuga kulgeva ägeda haigusega või ägeda infektsiooniga isikutele tuleb vaktsineerimine edasi lükata. Kerge infektsiooni ja/või madala palaviku korral ei pea vaktsineerimisega ootama.

Trombotsütopeenia ja hüübimishäired

Nagu teiste intramuskulaarsete süstete puhul, tuleb vaktsiini manustada ettevaatusega isikutele, kes saavad ravi antikoagulantidega või kellel on trombotsütopeenia või mis tahes hüübimishäire (nt hemofiilia), kuna neil isikutele võib pärast intramuskulaarset manustamist tekkida veritsus või verevalumid.

Immuunpuudulikkusega isikud

Immuunpuudulikkusega isikutele, sh immunosuppressantidega ravi saavatel isikutele ei ole vaktsiini efektiivsust ja ohutust hinnatud. Immuunpuudulikkusega isikutele võib Comirnaty olla vähem efektiivne.

Kaitse kestus

Vaktsiini pakutava kaitse kestus ei ole teada, kuna seda alles piiritletakse käimasolevate kliiniliste uuringutega.

Vaktsiini efektiivsuse piirangud

Nagu kõikide vaktsiinide puhul, ei pruugi ka Comirnaty olla efektiivne kõigil vaktsineeritudel. Täieliku kaitse tekkimiseks pärast vaktsineerimist võib kuluda kuni 7 päeva.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole uuritud.

Comirnaty manustamist koos teiste vaktsiinidega ei ole uuritud.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Comirnaty 3 mikrogrammi/annuses süstedispersiooni kontsentratsioon ei ole mõeldud üle 5-aastastele isikutele.

Üksikasjad kasutamise kohta üle 5-aastastel isikutel leiate teiste ravimvormide ravimi omaduste kokkuvõttest.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Comirnaty ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise, jalgrattaga sõitmise ja masinate käsitsemise võimet. Samas võivad mõned lõigus 4.8 mainitud kõrvaltoimed ajutiselt mõjutada teie autojuhtimise, jalgrattaga sõitmise või masinate käsitsemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Imikud vanuses 6...23 kuud – pärast 3 annust

Uuringu 3 (II/III faas) analüüsi andmeil olid 1776 imikut (1178 Comirnaty 3 mikrogrammi rühmas ja 598 platseeborühmas) 6...23 kuu vanused. Tuginedes pimendatud, platseebokontrolliga jälgimisperioodi andmetele (andmete kogumise lõppkuupäev 29. aprill 2022), jälgiti 570 imikut vanuses 6...23 kuud, kes said 3-annuselise esmase vaktsineerimisskeemi (386 Comirnaty 3 mikrogrammi rühmas ja 184 platseeborühmas) mediaanajaga 1,3 kuud pärast kolmanda annuse manustamist.

Kõige sagedasemad kõrvaltoimed 6...23 kuu vanustel imikutel, kes said esmase vaktsineerimisskeemi mis tahes annusega, olid ärritus (> 60%), uimasus (> 40%), söögiisu vähenemine (> 30%), süstekoha tundlikkus (> 20%), süstekoha punetus ja palavik (> 10%).

Lapsed vanuses 2...4 aastat – pärast 3 annust

Uuringu 3 (II/III faas) analüüsi andmeil olid 2750 last (1835 Comirnaty 3 mikrogrammi rühmas ja 915 platseeborühmas) 2...4-aastased. Tuginedes pimendatud, platseebokontrolliga jälgimisperioodi andmetele (andmete kogumise lõppkuupäev 29. aprill 2022), jälgiti 886 last vanuses 2...4 aastat, kes said 3-annuselise esmase vaktsineerimisskeemi (606 Comirnaty 3 mikrogrammi rühmas ja 280 platseeborühmas) mediaanajaga 1,4 kuud pärast kolmanda annuse manustamist.

Kõige sagedasemad kõrvaltoimed 2...4-aastastel lastel, kes said esmase vaktsineerimisskeemi mis tahes annusega, olid valu süstekohas ja väsimus (> 40%) ning süstekoha punetus ja palavik (> 10%).

Lapsed vanuses 5...11 aastat (st 5 kuni < 12-aastased) – pärast 2 annust

Uuringus 3 manustati kokku 3109 lapsele vanuses 5...11 aastat vähemalt üks annus Comirnaty 10 µg ja kokku 1538 lapsele vanuses 5...11 aastat manustati platseebot. Uuringu 3 II/III faasi analüüsimise ajaks andmete kogumise lõppkuupäevaga 20. mai 2022 oli 2206 (1481 Comirnaty 10 µg rühmas ja 725 platseeborühmas) last jälgitud platseebokontrolliga, pimendatud jälgimisperioodil ≥ 4 kuud pärast teise annuse manustamist. Uuringu 3 ohutushindamine on käimas.

Comirnaty üldine ohutusprofiil 5...11-aastastel osalejatel sarnanes ≥ 16 -aastaste osalejate omaga. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed 5...11-aastastel lastel, kes said kaks annust, olid valu süstekohas ($> 80\%$), väsimus ($> 50\%$), peavalu ($> 30\%$), punetus ja turse süstekohas (≥ 20), müalgia, külmavärinad ja diarröa ($> 10\%$).

Lapsed vanuses 5...11 aastat (st 5 kuni < 12-aastased) – pärast tõhustusannust

Uuringu 3 alarühmas said kokku 401 last vanuses 5...11 aastat Comirnaty 10 μg tõhustusannuse vähemalt 5 kuud (vahemik 5...9 kuud) pärast esmase vaktsineerimisskeemi lõpetamist. Uuringu 3 II/III faasi alarühma analüüs põhineb kuni 22. märtsini 2022 kogutud andmetel (jälgimisaja mediaan 1,3 kuud).

Tõhustusannuse üldine ohutusprofiil oli sarnane esmase vaktsineerimisskeemi järgselt täheldatuga. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed lastel vanuses 5...11 aastat olid valu süstekohas ($> 70\%$), väsimus ($> 40\%$), peavalu ($> 30\%$), müalgia, külmavärinad, punetus ja turse süstekohas ($> 10\%$).

Noorukid vanuses 12...15 aastat – pärast 2 annust

Uuringu 2 pikaajalise ohutuskontrolli analüüsis osales 2260 noorukit (1131 Comirnaty rühmas ja 1129 platseebo rühmas) vanuses 12...15 aastat. Neist 1559 noorukit (786 Comirnaty rühmas ja 773 platseebo rühmas) on jälgitud ≥ 4 kuud pärast teise annuse manustamist.

Comirnaty üldine ohutusprofiil 12...15-aastastel noorukitel sarnanes ≥ 16 -aastaste osalejate omaga. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed 12...15-aastastel noorukitel, kes said 2 annust, olid valu süstekohas ($> 90\%$), väsimus ja peavalu ($> 70\%$), müalgia ja külmavärinad ($> 40\%$), artralgia ja pürektsia ($> 20\%$).

Osalejad vanuses ≥ 16 aastat – pärast 2 annust

Uuringus 2 manustati kokku 22 026 osalejale vanuses ≥ 16 aastat vähemalt 1 annus Comirnaty 30 μg ja kokku 22 021 osalejale vanuses ≥ 16 aastat manustati platseebot (sh noorukid vanuses 16...17 aastat, kellest 138-le manustati vaktsiini ja 145-le platseebot). Kokku 20 519 osalejale vanuses ≥ 16 aastat manustati 2 annust Comirnaty't.

Uuringu 2 andmete analüüsimise ajaks (platseebokontrolliga pimendatud jälgimisperioodi (kuni osalejate pimemenetluse lõpetamise kuupäevadeni) andmete kogumise lõppkuupäev oli 13. märts 2021) oli ≥ 4 kuud pärast teise annuse manustamist kokku jälgitud 25 651 (58,2%) osalejat (13 031 Comirnaty rühmas ja 12 620 platseeborühmas) vanuses ≥ 16 aastat. Hinnati kokku 15 111 (7704 Comirnaty rühmas ja 7407 platseeborühmas) 16...55-aastast osalejat ja kokku 10 540 (5327 Comirnaty rühmas ja 5213 platseeborühmas) ≥ 56 -aastast osalejat.

Kõige sagedasemad kõrvaltoimed 16-aastastel ja vanematel osalejatel, kes said 2 annust, olid valu süstekohas ($> 80\%$), väsimus ($> 60\%$), peavalu ($> 50\%$), müalgia ($> 40\%$), külmavärinad ($> 30\%$), artralgia ($> 20\%$) ning pürektsia ja turse süstekohas ($> 10\%$); kõrvaltoimed olid üldjuhul kerge või mõõduka intensiivsusega ja taandusid mõne päeva jooksul pärast vaktsineerimist. Kõrgema vanuse korral vähenes veidi kõrvaltoimete esinemissagedus.

Viiesaja neljakümne viie ≥ 16 -aastase, Comirnaty't saava, uuringueelselt SARS-CoV-2 suhtes seropositiivse osaleja ohutusprofiil sarnanes üldpopulatsiooni omaga.

Osalejad vanuses ≥ 12 aastat – pärast tõhustusannust

Uuringu 2 II/III faasi alarühmas osalejatele (306 täiskasvanut vanuses 18...55 aastat, kes olid saanud Comirnaty esmase 2-annuselise vaktsineerimisskeemi) manustati ligikaudu 6 kuud (vahemikus 4,8...8,0 kuud) pärast 2. annuse saamist Comirnaty tõhustusannus. Üldiselt oli tõhustusannuse saanud osalejate järelkontrolli mediaanne kestus 8,3 kuud (vahemikus 1,1...8,5 kuud) ja 301 osalejat jälgiti ≥ 6 kuud pärast tõhustusannuse saamist kuni andmete kogumise lõppkuupäevani (22. november 2021).

Tõhustusannuse üldine ohutusprofiil oli sarnane 2 annuse manustamise järgselt täheldatuga. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed 18...55-aastastel osalejatel olid valu süstekohas ($> 80\%$), väsimus ($> 60\%$), peavalu ($> 40\%$), müalgia ($> 30\%$), külmavärinad ja artralgia ($> 20\%$).

Platseebokrolliga tõhususannuse uuringus 4 manustati uuringust 2 värvatud ≥ 16 -aastastele osalejatele vähemalt 6 kuud pärast Comirnaty teist annust Comirnaty tõhususannus (5081 osalejat) või platseebo (5 044 osalejat). Üldiselt oli tõhususannuse saanud osalejate järelkontrolli mediaanne kestus 2,8 kuud (vahemikus 0,3...7,5 kuud) pärast tõhususannuse manustamist pimendatud, platseebokrolliga järelkontrolli perioodil kuni andmete kogumise lõppkuupäevani (8. veebruar 2022). Neist 1281 osalejat (895 Comirnaty rühmas ja 386 platseeborühmas) jälgiti ≥ 4 kuud pärast Comirnaty tõhususannuse saamist. Comirnaty uusi kõrvaltoimeid ei tuvastatud.

Uuringu 2 II/III faasi alarühmas osalejatele (825 noorukit vanuses 12...15 aastat, kes olid saanud Comirnaty esmase 2-annuselise vaktsineerimiskeemi) manustati ligikaudu 11,2 kuud (vahemikus 6,3...20,1 kuud) pärast 2. annuse saamist Comirnaty tõhususannus. Üldiselt oli tõhususannuse saanud osalejate järelkontrolli mediaanne kestus 9,5 kuud (vahemikus 1,5...10,7 kuud) kuni andmete kogumise lõppkuupäevani (3. november 2022). Comirnaty uusi kõrvaltoimeid ei tuvastatud.

Tõhususannus pärast esmast vaktsineerimist teise müügiluba omava COVID-19 vaktsiiniga

Viies sõltumatus uuringus Comirnaty tõhususannuse kasutamise kohta isikutel, kelle esmane vaktsineerimiskeem oli lõpule viidud teise müügiluba omava COVID-19 vaktsiiniga (heteroloogne tõhususannus), uusi ohutusprobleeme ei tuvastatud (vt lõik 5.1).

Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgsete kogemuste käigus 6 kuu vanustel ja vanematel isikutel täheldatud kõrvaltoimete tabel

Kliiniliste uuringute käigus täheldatud kõrvaltoimed on loetletud allpool, vastavalt järgmistele esinemissageduse kategooriatele: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 1. Comirnaty kliiniliste uuringute ja turuletulekujärgsete kogemuste käigus 6 kuu vanustel ja vanematel isikutel esinenud kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoimed
Vere ja lümfisüsteemi häired	Sage	Lümphadenopaatia ^a
Immuunsüsteemi häired	Aeg-ajalt	Ülitundlikkus-reaktsioonid (nt lööve ⁱ , sügelus, urtikaaria, angioödeem ^b)
	Teadmata	Anafülaksia
Ainevahetus- ja toitumishäired	Aeg-ajalt	Söögiisu vähenemine
Psühhiaatrilised häired	Väga sage	Ärritus ^k
	Aeg-ajalt	Unetus
Närvisüsteemi häired	Väga sage	Peavalu, uimasus ^k
	Aeg-ajalt	Pearinglus ^d , letargia
	Harv	Äge perifeerne näonärvihälvatus ^c
	Teadmata	Paresteesia ^d , hüpesteesia ^d
Südame häired	Väga harv	Müokardiit ^d , perikardiit ^d
Seedetrakti häired	Väga sage	Kõhulahtisus ^d
	Sage	Iiveldus, oksendamine ^d
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Aeg-ajalt	Hüperhidroos, öine higistamine
	Teadmata	Multiformne erüteem ^d
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Väga sage	Artralgia, müalgia
	Aeg-ajalt	Valu jäsemetes ^c
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Teadmata	Vererohke menstruatsioon ^l
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage	Valu süstekohas, tundlikkus süstekohas ^k , väsimus, külmavärinad, pürektsia ^f , turse süstekohas

	Sage	Punetus süstekohas ^h
	Aeg-ajalt	Asteenia, halb enesetunne, sügelus süstekohas
	Teadmata	Vaktsineeritud jäseme ulatuslik turse ^d , näo turse ^g

- 5-aastastel ja vanematel osalejatel teatati lümfadenopaatiastast sagedamini pärast tõhustusannust ($\leq 2,8\%$) kui pärast esmase vaktsineerimisskeemi annuseid ($\leq 0,9\%$).
- Angioödeemi esinemissagedus oli harv.
- Kliinilise uuringu ohutusalase jälgimisperioodi jooksul seisuga 14. november 2020 teatas neli osalejat COVID-19 mRNA vaktsiini rühmas ägedast perifeersest näonärvihalvatusest. Näonärvihalvatus tekkis 37. päeval pärast 1. annuse saamist (osaleja ei saanud 2. annust) ning 3., 9. ja 48. päeval pärast 2. annuse saamist. Platseeborühmas ägeda perifeerse näonärvihalvatuse (ehk paralüüsi) juhtudest ei teatatud.
- Kõrvaltoime tuvastati turuletulekujärgselt.
- Kohaldub vaktsineeritud käsivarrele.
- Teise annuse manustamise järgselt oli pürekia esinemissagedus suurem kui pärast esimese annuse manustamist.
- Müügiloo andmise järel on teatatud näo tursest vaktsiini saanud isikutel, kellel on anamneesis dermatoloogiliste täiteainete süsted.
- Osalejatel vanuses 6 kuud kuni 11 aastat esines süstekoha punetust sagedamini (väga sage).
- Lööbe esinemissagedus 6...23 kuu vanustel osalejatel oli sage.
- Söögiisu vähenemise esinemissagedus 6...23 kuu vanustel osalejatel oli väga sage.
- Ärritus, tundlikkus süstekohas ja uimasus esinevad 6...23 kuu vanustele osalejatel.
- Enamik juhte näis olevat kerged ja ajutised.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Müokardiit ja perikardiit

Müokardiidi suurenenud risk pärast Comirnaty'ga vaktsineerimist on suurim noorematel meestel (vt lõik 4.4).

Kahes suures Euroopa farmakoepidemioloogilises uuringus hinnati pärast Comirnaty teist annust täiendavat riski noorematel meestel. Ühes uuringus tõendati, et 7 päeva pärast teist annust esines 12...29-aastastel meestel ligikaudu 0,265 (95% usaldusvahemik: 0,255...0,275) täiendavat müokardiidijuhtu 10 000 isiku kohta võrreldes isikutega, kes ei saanud vaktsiini. Teises uuringus esines 16...24-aastastel meestel 28 päeva pärast teist annust 0,56 (95% usaldusvahemik: 0,37...0,74) täiendavat müokardiidijuhtu 10 000 isiku kohta võrreldes isikutega, kes ei saanud vaktsiini.

Piiratud andmed näitavad, et müokardiidi ja perikardiidi tekkerisk pärast Comirnaty'ga vaktsineerimist näib lastel vanuses 5...11 aastat olevat väiksem kui 12...17-aastastel.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigest võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu ja lisada partii number, kui see on saadaval.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise andmed on saadaval kliinilises uuringus osalenud 52 uuritava kohta, kellele manustati lahendusvea tõttu 58 mikrogrammi Comirnaty't. Vaktsiini saajad ei teatanud reaktogeensuse ega kõrvaltoimete esinemissageduse suurenemisest.

Üleannustamise korral on soovitatav jälgida elulisi funktsioone ja vajaduse korral alustada sümptomaatilist ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: vaktsiinid, viraalsed vaktsiinid; ATC-kood: J07BN01

Toimemehhanism

Comirnaty sisaldab modifitseeritud nukleosiidiga mRNA-d, mis on pakitud lipiidsetesse nanoosakestesse, mille abil viiakse mittereplitseeruv RNA peremeesrakkudesse. Selle tulemusena käivitub SARS-CoV-2 S ogavalgu antigeeni transientne ekspressioon. mRNA kodeerib membraanseoselist täispikka ogavalgu S, mille keskel heeliksil on kaks punktmutatsiooni. Nende kahe aminohappe mutatsioon proliiniks lukustab ogavalgu S antigeenselt eelistatud fusioonieelsesse struktuuri. Vaktsiin kutsub esile nii neutraliseerivate antikehade kui ka rakulise immuunvastuse tekke ogavalgu antigeeni vastu, mis võivad osaleda COVID-19 vastases kaitses.

Efektiivsus

Uuring 2 on mitmekeskuseline rahvusvaheline platseebokontrolliga, vaatlejale pimentatud, annust tuvastav, vaktsiinikanditaati valiv I/II/III faasi efektiivsusuuring osalejatel vanuses ≥ 12 aastat. Randomiseerimine stratifitseeriti vanuse järgi: 12...15-aastased, 16...55-aastased või ≥ 56 -aastased, kusjuures vähemalt 40% osalejatest olid ≥ 56 -aastased. Uuringust jäeti välja immuunpuudulikkusega isikud ja COVID-19 eelneva kliinilise või mikrobioloogilise diagnoosiga isikud. Uuringusse kaasati isikud, kellel oli olemasolev stabiilne haigus (määratletud kui haigus, mis ei nõua uuringusse registreerimisele eelnenud 6 nädala jooksul ravi olulist muutmist ega haiglaravi haiguse süvenemise tõttu) ning ka teadaoleva stabiilse, inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV), C-hepatiidi viiruse (HCV) või B-hepatiidi viiruse (HVB) infektsiooniga isikud.

Efektiivsus osalejatel vanuses ≥ 16 aastat – pärast 2 annust

Uuringu 2 II/III faasis randomiseeriti 14. novembriks 2020 kogutud andmeil ligikaudu 44 000 osalejat võrdse suurusega rühmadesse saama 2 annust COVID-19 mRNA vaktsiini või platseebot. Efektiivsusanalüüsid hõlmasid osalejaid, kes said teise annuse vaktsiini 19...42 päeva jooksul pärast esimest vaktsineerimist. Enamik (93,1%) vaktsineeritud said teise annuse 19...23 päeva pärast 1. annust. Patsiente plaanitakse jälgida 24 kuud pärast 2. annuse manustamist ohutuse ja COVID-19 vastase efektiivsuse hindamiseks. Kliinilises uuringus osalejad pidid platseebo või COVID-19 mRNA vaktsiini saamiseks tagama, et gripivaktsiini manustamisele eelnev ja järgnev periood oleks vähemalt 14 päeva. Kliinilises uuringus osalejad pidid platseebo või COVID-19 mRNA vaktsiini saamiseks tagama, et enne uuringuandmete kogumise lõpetamist oleks vere-/plasmatoodete või immunoglobuliinide manustamisele eelnev ja järgnev periood vähemalt 60 päeva.

Esmase efektiivsuse tulemusnäitaja analüüsi populatsioon hõlmas 36 621 osalejat vanuses ≥ 12 aastat (18 242 COVID-19 mRNA vaktsiini rühmas ja 18 379 platseeborühmas), kellel ei tuvastatud tõendeid SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta 7 päeva jooksul pärast teise annuse manustamist. Lisaks hõlmas populatsioon 134 osalejat vanuses 16...17 aastat (66 COVID-19 mRNA vaktsiini rühmas ja 68 platseeborühmas) ning 1616 osalejat vanuses ≥ 75 aastat (804 COVID-19 mRNA vaktsiini rühmas ja 812 platseeborühmas).

Esmase efektiivsusanalüüsi ajaks oli osalejaid jälgitud sümptomaatilise COVID-19 suhtes COVID-19 mRNA rühmas kokku 2214 inimaastat ja platseeborühmas kokku 2222 inimaastat.

Raske COVID-19 tekkeriskiga osalejatel, sealhulgas neil, kellel oli üks või mitu kaasuvat haigust, mis suurendavad raske COVID-19 tekkeriski (nt astma, kehamassiindeks (KMI) ≥ 30 kg/m², krooniline kopsuhaigus, suhkurtõbi, hüpertensioon), ei olnud vaktsiini üldises efektiivsuses olulisi kliinilisi erinevusi.

Vaktsiini efektiivsusandmed on esitatud tabelis 2.

Tabel 2. Vaktsiini efektiivsus – COVID-19 esmakordne tekkimine alates 7. päevast pärast 2. annuse saamist, vanuserühmade kaupa – osalejatel puudusid infektsioonitunnused enne 7 päeva möödumist 2. annuse manustamisest – hinnatava efektiivsusega (7 päeva) populatsioon

COVID-19 esmakordne tekkimine alates 7. päevast pärast 2. annuse saamist osalejatel, kelle kohta puudusid tõendid SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta*			
Alarühm	COVID-19 mRNA vaktsiin N ^a = 18 198 Juhud n ^{1b} Jälgimisperioodi kestus ^c (n ^{2d})	Platseebo N ^a = 18 325 Juhud n ^{1b} Jälgimisperioodi kestus ^c (n ^{2d})	Vaktsiini efektiivsuse % (95% CI) ^e
Kõik osalejad	8 2,214 (17 411)	162 2,222 (17 511)	95,0 (90,0; 97,9)
16...64-aastased	7 1,706 (13 549)	143 1,710 (13 618)	95,1 (89,6; 98,1)
≥ 65-aastased	1 0,508 (3848)	19 0,511 (3880)	94,7 (66,7; 99,9)
65...74-aastased	1 0,406 (3074)	14 0,406 (3095)	92,9 (53,1; 99,8)
≥ 75-aastased	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1; 100,0)

Märkus. Haigusjuhud kinnitati pöördtranskriptsiooni-polümeraasi ahelreaktsiooniga (*Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction*, RT-PCR) ja vähemalt ühe COVID-19-ga kooskõlas oleva sümptomiga [*Haigusjuhu määratlus: (vähemalt üks järgmistest) palavik, uus või süvenev kõha, uus või süvenev düspnoe, külmavärinad, uus või süvenev lihasevalu, uus maitse- või lõhnataju kaotus, valulik kõri, diarröa või oksendamise.]

* Analüüsiiti osalejaid, kelle kohta puudusid seroloogilised ja virooloogilised tõendid (7 päeva enne viimast annust) SARS-CoV-2 infektsiooni eelneva põdemise kohta (st N-siduvate antikehade analüüs [seerumis] oli 1. visiidil negatiivne ning SARS-CoV-2 1. ja 2. visiidil nukleiinhappe amplifikatsiooni meetodil (*nucleic acid amplification tests*, NAAT) [ninakaabe] tuvastamatu) ning kelle NAAT-i (ninakaape) uuringutulemused olid negatiivsed igal plaanivälisel visiidil 7 päeva enne 2. annuse manustamist.

- N = konkreetsetes rühmas osalejate arv.
- n¹ = tulemusnäitajate määratlusele vastavate osalejate arv.
- Antud tulemusnäitaja kogu jälgimisaeg 1000 inimaasta kohta kõigil uuritava tulemusnäitaja riskirühma kuuluvatel osalejatel. COVID-19 haigusjuhtude loendamise periood: 7 päeva pärast 2. annuse manustamist kuni jälgimisperioodi lõpuni.
- n² = tulemusnäitaja riskirühma kuuluvate osalejate arv.
- Vaktsiini efektiivsuse kahepoolne usaldusvahemik (CI) tuletatakse Clopperi ja Pearsoni meetodil, mida kohandatakse jälgimisaja põhised. CI-d kordsuse osas ei kohandatud.

COVID-19 mRNA vaktsiini efektiivsus COVID-19 esmakordse avaldumise ärahoidmisel 2. annuse manustamisest 7 päeva möödumisel 16-aastastel ja vanematel osalejatel, kelle kohta puudusid või esinesid tõendid SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta, oli platseeboga võrreldes 94,6% (95% usaldusvahemik 89,6...97,6%).

Lisaks näitasid esmase efektiivsuse tulemusnäitaja alarühmapõhised analüüsid, et efektiivsuse punkthinnangud olid sugude, etniliste rühmade ning raske COVID-19 suure tekkeriskiga seotud kaasuvate haigustega osalejate lõikes sarnased.

Uuendatud efektiivsusanalüüsid viidi läbi täiendavate kinnitatud COVID-19 juhtudega, mis lisandusid pimendatud, platseebokontrolliga järelkontrolli käigus (efektiivsuspopulatsioonis, kuni 6 kuud pärast teise annuse manustamist).

Vaktsiini uuendatud efektiivsusandmed on esitatud tabelis 3.

Tabel 3. Vaktsiini efektiivsus – COVID-19 esmakordne tekkimine alates 7. päevast pärast 2. annuse saamist, vanuserühmade kaupa – osalejad, kelle kohta puudusid tõendid SARS-CoV-2 infektsiooni* varasema põdemise kohta enne 7 päeva möödumist 2. annuse manustamisest – hinnatava efektiivsusega (7 päeva) populatsioon platseebokontrolliga jälgimisperioodi jooksul

Alarühm	COVID-19 mRNA vaktsiin N ^a = 20 998 Juhud n1 ^b Jälgimisperioodi kestus ^c (n2 ^d)	Platseebo N ^a = 21 096 Juhud n1 ^b Jälgimisperioodi kestus ^c (n2 ^d)	Vaktsiini efektiivsuse % (95% CI ^e)
Kõik osalejad ^f	77 6,247 (20 712)	850 6,003 (20 713)	91,3 (89,0; 93,2)
16...64-aastased	70 4,859 (15 519)	710 4,654 (15 515)	90,6 (87,9; 92,7)
65-aastased ja vanemad	7 1,233 (4192)	124 1,202 (4226)	94,5 (88,3; 97,8)
65...74-aastased	6 0,994 (3350)	98 0,966 (3379)	94,1 (86,6; 97,9)
75-aastased ja vanemad	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

Märkus. Haigusjuhud kinnitati pöördtranskriptsiooni-polümeraasi ahelreaktsiooniga (RT-PCR) ja vähemalt ühe COVID-19-ga kooskõlas oleva sümptomiga (sümptomid olid muu hulgas palavik, uus või süvenev köha, uus või süvenev düspnoe, külmavärinad, uus või süvenev lihasevalu, uus maitse- või lõhnataju kaotus, valulik kõri, diarröa või oksendamine).

* Analüüsiti osalejaid, kelle kohta puudusid tõendid SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta (st N-siduvate antikehade analüüs [seerumis] oli 1. visiidiil negatiivne ning SARS-CoV-2 1. ja 2. visiidiil ninakaapega tuvastamatu) ning kelle ninakaape uuringutulemused olid negatiivsed igal plaanivälisel visiidiil enne 7 päeva möödumist 2. annuse manustamisest.

- N = konkreetsetes rühmas osalejate arv.
- n1 = tulemusnäitajate määratlusele vastavate osalejate arv.
- Antud tulemusnäitaja kogu jälgimisaeg 1000 inimaasta kohta kõigil uuritava tulemusnäitaja riskirühma kuuluvatel osalejatel. COVID-19 haigusjuhtude loendamise periood: 7 päeva pärast 2. annuse manustamist kuni jälgimisperioodi lõpuni.
- n2 = tulemusnäitaja riskirühma kuuluvate osalejate arv.
- Vaktsiini efektiivsuse kahepoolne 95% usaldusvahemik (CI) tuletatakse Clopperi ja Pearsoni meetodil, mida kohandatakse jälgimisaja põhisedelt.
- Hõlmas kinnitatud juhte 12...15-aastastel osalejatel: 0 COVID-19 mRNA vaktsiini rühmas; 16 platseeborühmas.

Uuendatud efektiivsusanalüüsis oli COVID-19 mRNA vaktsiini efektiivsus COVID-19 esmakordse avaldumise ennetamisel (hinnatuna alates 7 päeva möödumisest 2. annuse manustamisest perioodil, mil Wuhan/metsiktüüpi ja alfa variandid olid domineerivad tüved) efektiivsuspopulatsioonis osalejatel, kelle kohta puudusid või esinesid tõendid SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta, platseeboga võrreldes 91,1% (95% CI 88,8...93,0%).

Lisaks näitasid alarühma uuendatud efektiivsusanalüüsid, et efektiivsuspunktide hinnangud olid sugude, etniliste rühmade ja geograafilise asukoha ning raske COVID-19 suure tekkeriskiga seotud kaasuvate haiguste ja rasvumusega osalejate lõikes sarnased.

Efektiivsus raske COVID-19 vastu

Teiseste efektiivsuse tulemusnäitajate uuendatud efektiivsusanalüüsid kinnitasid, et COVID-19 mRNA vaktsiin aitab ennetada rasket COVID-19.

13. märtsi 2021 seisuga kohaldub vaktsiini efektiivsus raske COVID-19 vastu ainult osalejatele, kes olid või ei olnud varem SARS-CoV-2 infektsiooni põdenud (tabel 4), kuna COVID-19 juhtude arv osalejatel, kellel ei olnud varasemat SARS-CoV-2 infektsiooni, oli sama mis osalejatel, kellel oli või ei olnud varasemat SARS-CoV-2 infektsiooni (nii COVID-19 mRNA vaktsiini kui ka platseeborühmas).

Tabel 4. Vaktsiini efektiivsus – raske COVID-19 esmakordne tekkimine platseebokontrolliga jälgimisperioodi jooksul osalejatel, kes olid või ei olnud varem SARS-CoV-2 infektsiooni põdenud (USA Toidu- ja Raviameti (FDA)* andmeil), pärast 1. annuse saamist või alates 7. päevast pärast 2. annuse saamist

	COVID-19 mRNA vaktsiin Juhud n1 ^a Jälgimisperioodi kestus (n2 ^b)	Platseebo Juhud n1 ^a Jälgimisperioodi kestus (n2 ^b)	Vaktsiini efektiivsuse % (95% CI ^c)
Pärast 1. annust ^d	1 8,439 ^e (22 505)	30 8,288 ^e (22 435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 päeva pärast 2. annust ^f	1 6,522 ^g (21 649)	21 6,404 ^g (21 730)	95,3 (70,9; 99,9)

Märkus. Haigusjuhud kinnitati pöördtranskriptsiooni-polümeraasi ahelreaktsiooniga (RT-PCR) ja vähemalt ühe COVID-19-ga kooskõlas oleva sümptomiga (sümptomid olid muu hulgas palavik, uus või süvenev köha, uus või süvenev düspnoe, külmavärinad, uus või süvenev lihasevalu, uus maitse- või lõhnataju kaotus, valulik kõri, diarröa või oksendamine).

* COVID-19 põhjustatud raske haigus on FDA määratluse kohaselt kinnitatud COVID-19 ja vähemalt üks järgmistest:

- puhkeseisundis esinevad kliinilised nähud, mis viitavad raskele süsteemsele haigusele (hingamissagedus ≥ 30 hingetõmmet minutis, südame löögisagedus ≥ 125 lööki minutis, hapnikuga küllastatus ruumiõhu tingimustes ja merepinna kõrgusel $\leq 93\%$ või arteriaalse vere hapniku osarõhu ja sissehingatud hapniku fraktsiooni suhe < 300 mmHg);
- hingamispuudulikkus [määratletud kui suures koguses hapniku, mitteinvasiivse ventilatsiooni, mehaanilise ventilatsiooni või kehavälise membraanoksügenatsiooni vajadus];
- tõendid šoki tekkimise kohta (süstoolne vererõhk < 90 mmHg, diastoolne vererõhk < 60 mmHg või vasopressorite kasutamise vajadus);
- oluline äge neeru-, maksa- või neuroloogiline funktsioonihäire;
- intensiivraviosakonda viimine;
- surm.

a. n1 = tulemusnäitajate määratlusele vastavate osalejate arv.

b. n2 = tulemusnäitaja riskirühma kuuluvate osalejate arv.

c. Vaktsiini efektiivsuse kahepoolne usaldusvahemik (CI) tuletatakse Clopperi ja Pearsoni meetodil, mida kohandatakse jälgimisaja põhiselt.

d. Efektiivsust hinnati 1. annuse põhjal kogu (muudetud ravikavatsusega) efektiivsuspopulatsioonis, kuhu kuulusid kõik randomiseeritud osalejad, kes said vähemalt ühe annuse uuringuvaktsiini.

e. Antud tulemusnäitaja kogu jälgimisaeg 1000 inimaasta kohta kõigil uuritava tulemusnäitaja riskirühma kuuluvatel osalejatel. COVID-19 haigusjuhtude loendamise periood: pärast 1. annuse manustamist kuni jälgimisperioodi lõpuni.

f. Efektiivsuse hindamisel tugineti hinnatava efektiivsusega (7 päeva) populatsioonil, kuhu kuulusid kõik sobivad randomiseeritud osalejad, kellele tehakse kõik randomiseeritud vaktsineerimised eelnevalt kindlaksmääratud perioodil ja kellel ei ole arsti hinnangul muid olulisi kõrvalekaldeid uuringuplaanist.

g. Antud tulemusnäitaja kogu jälgimisaeg 1000 inimaasta kohta kõigil uuritava tulemusnäitaja riskirühma kuuluvatel osalejatel. COVID-19 haigusjuhtude loendamise periood: 7 päeva pärast 2. annuse manustamist kuni jälgimisperioodi lõpuni.

Efektiivsus ja immunogeensus noorukitel vanuses 12...15 aastat – pärast 2 annust

Uuringu 2 esimeses analüüsis (mis vastab järelkontrolli kestuse mediaanile > 2 kuud pärast 2. annust)

12...15-aastastel noorukitel, kelle kohta puudusid tõendid varasema infektsiooni põdemise kohta, ei esinenud haigusjuhte 1005 vaktsiini saanud osalejal ning esines 16 juhtu 978 platseebot saanud osalejal. Efektiivsuse punkthinnang on 100% (95% usaldusvahemik 75,3; 100,0). Osalejatest, kelle kohta olid või puudusid tõendid varasema infektsiooni põdemise kohta, ei esinenud haigusjuhte 1119 vaktsiini saanud osalejal ning esines 18 juhtu 1110 platseebot saanud osalejal. Ka see näitab, et efektiivsuse punkthinnang on 100% (95% usaldusvahemik 78,1; 100,0).

Uuendatud efektiivsusanalüüsid viidi läbi täiendavate kinnitatud COVID-19 juhtudega, mis lisandusid pimendatud, platseebokontrolliga jälgimise ajal, mis vastab efektiivsuspopulatsioonis järelkontrolli kestusele kuni 6 kuud pärast 2. annust.

Uuringu 2 uuendatud efektiivsusanalüüsis 12...15-aastastel noorukitel, kelle kohta puudusid tõendid varasema infektsiooni põdemise kohta, ei esinenud haigusjuhte 1057 vaktsiini saanud osalejal ning esines 28 juhtu 1030 platseebot saanud osalejal. Perioodil, mil alfa-variant oli domineeriv tüvi, oli efektiivsuse punkthinnang 100% (95% usaldusvahemik 86,8; 100,0). Osalejatest, kelle kohta olid või puudusid tõendid varasema infektsiooni põdemise kohta, ei esinenud haigusjuhte 1119 vaktsiini saanud osalejal ning esines 30 juhtu 1109 platseebot saanud osalejal. Ka see näitab, et efektiivsuse punkthinnang on 100% (95% usaldusvahemik 87,5; 100,0).

Uuringus 2 analüüsiti SARS-CoV-2 neutraliseerivate antikehade tiitreid 1 kuu pärast 2. annust juhuslikult valitud osalejate alarühmas, kellel ei olnud seroloogilisi ega virooloogilisi tõendeid varasema SARS-CoV-2 infektsiooni kohta kuni 1 kuu pärast 2. annust, ning võrreldi 12...15-aastaste noorukite (n = 190) ravivastust 16...25-aastaste osalejate omaga (n = 170).

12...15-aastaste vanuserühma võrdluses 16...25-aastaste vanuserühmaga oli geomeetriliste keskmiste tiitrite (*geometric mean titres*, GMT) suhe 1,76 ja kahepoolne 95% CI 1,47...2,10. Seega, kuna geomeetrilise keskmise suhte [*geometric mean ratio*, GMR] kahepoolse 95% CI alumine piir oli > 0,67, täideti 1,5-kordne mittehalvemuse kriteerium.

Efektiivsus ja immunogeensus lastel vanuses 5...11 aastat (st 5 kuni < 12-aastased) – pärast 2 annust

Uuring 3 on I/II/III faasi uuring, mis hõlmab avatud, vaktsiini annust tuvastavat osa (I faas) ning mitmekeskuselist rahvusvahelist randomiseeritud, platseebokontrolliga (füsioloogiline lahus), vaatlejale pimendatud, efektiivsust hindavat osa (II/III faas), kuhu on kaasatud osalejad vanuses 5...11 aastat. Enamik (94,4%) randomiseeritud, vaktsiini saanud lastest said teise annuse 19...23 päeva pärast 1. annust.

Esialsed vaktsiini efektiivsust kirjeldavad tulemused 5...11-aastastel lastel, kelle kohta puudusid tõendid SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta, on esitatud tabelis 5. COVID-19 juhtumeid ei täheldatud ei vaktsiinirühmas ega platseeborühmas osalejatel, kelle kohta olid tõendid SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta.

Tabel 5. Vaktsiini efektiivsus – COVID-19 esmakordne tekkimine 7 päeva jooksul pärast 2. annuse saamist: puudusid tõendid infektsiooni esinemise kohta enne 7 päeva möödumist 2. annuse manustamisest – II/III faas – lapsed vanuses 5...11 aastat, hinnatava efektiivsusega populatsioon

COVID-19 esmakordne tekkimine 7 päeva jooksul pärast 2. annuse saamist 5...11-aastastel lastel, kelle kohta puudusid tõendid SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta*			
	COVID-19 mRNA vaktsiin 10 µg/annus N ^a = 1305 Juhud n ¹ ^b Jälgimisperioodi kestus ^c (n ² ^d)	Platseebo N ^a = 663 Juhud n ¹ ^b Jälgimisperioodi kestus ^c (n ² ^d)	Vaktsiini efektiivsuse % (95% CI)
Lapsed vanuses 5...11 aastat	3 0,322 (1273)	16 0,159 (637)	90,7 (67,7; 98,3)

Märkus. Haigusjuhud kinnitati pöörtranskriptsiooni-polümeraasi ahelreaktsiooniga (RT-PCR) ja vähemalt ühe COVID-19-ga kooskõlas oleva sümptomiga (sümptomid olid muu hulgas palavik, uus või süvenev köha, uus või süvenev düspnoe, külmavärinad, uus või süvenev lihasevalu, uus maitse- või lõhnataju kaotus, valulik kõri, diarröa või oksendamise).

* Analüüsiti osalejaid, kelle kohta puudusid tõendid SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta (st N-siduvate antikehade analüüs [seerumis] oli 1. visiidiil negatiivne ning SARS-CoV-2 1. ja 2. visiidiil ninakaapega tuvastamatu) ning kelle ninakaape uuringutulemused olid negatiivsed igal plaanivälisel visiidiil enne 7 päeva möödumist 2. annuse manustamisest.

a. N = konkreetses rühmas osalejate arv.

- b. n_1 = tulemusnäitajate määratlusele vastavate osalejate arv.
- c. Antud tulemusnäitaja kogu jälgimisaeg 1000 inimaasta kohta kõigil uuritava tulemusnäitaja riskirühma kuuluvatel osalejatel. COVID-19 haigusjuhtude loendamise periood: 7 päeva pärast 2. annuse manustamist kuni jälgimisperioodi lõpuni.
- d. n_2 = tulemusnäitaja riskirühma kuuluvate osalejate arv.

Eelnevalt täpsustatud hüpoteesil põhinev efektiivsusanalüüs viidi läbi pimendatud, platseebokontrolliga jälgimisperioodi jooksul lisandunud täiendavate kinnitatud COVID-19 juhtudega, mis esindab efektiivsuspopulatsioonis kuni 6-kuulist perioodi pärast 2. annuse manustamist.

Uuringu 3 efektiivsusanalüüsis 5...11-aastastel lastel, kelle kohta puudusid tõendid infektsiooni varasema põdemise kohta, esines 10 juhtu 2703 vaktsiini saanud osalejal ning 42 juhtu 1348 platseebot saanud osalejal. Perioodil, mil delta-variant oli domineeriv tüvi, oli efektiivsuse punkthinnang 88,2% (95% usaldusvahemik 76,2; 94,7). Osalejatel, kelle kohta olid või puudusid tõendid infektsiooni varasema põdemise kohta, esines 12 juhtu 3018 vaktsiini saanud osalejal ning 42 juhtu 1511 platseebot saanud osalejal. Efektiivsuse punkthinnang on 85,7% (95% usaldusvahemik 72,4; 93,2).

Uuringus 3 näitas SARS-CoV-2 50% neutraliseerivate antikehade tiitrite (NT50) analüüs 1 kuu pärast 2. annuse manustamist juhuslikult valitud osalejate alarühmas, kus võrreldi 5...11-aastaseid lapsi (st 5 kuni < 12-aastased) uuringu 3 II/III faasis ja uuringu 2 II/III faasis osalenud 16...25-aastaseid uuritavaid, kelle kohta puudusid seroloogilised või virooloogilised tõendid SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta kuni 1 kuu pärast 2. annust, ning kes vastasid nii GMR-i kui ka seroloogiliste vastuste erinevuse osas etteantud immunogeensuseandmete ülekandmise kriteeriumidele. Seroloogilise vastuse saavutanuteks loeti need, kes saavutasid SARS-CoV-2 NT50 vähemalt 4-kordse suurenemise võrreldes uuringueelsete näitajatega (enne 1. annuse saamist).

SARS-CoV-2 NT50 GMR 1 kuu pärast 2. annust oli 5...11-aastastel lastel (st 5 kuni < 12-aastastel) võrreldes noorte täiskasvanutega vanuses 16...25 aastat 1,04 (kahepoolne 95% usaldusvahemik: 0,93; 1,18). Osalejate hulgas, kelle kohta puudusid tõendid SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta kuni 1 kuu pärast 2. annust, tekkis 99,2%-l 5...11-aastastest lastest ja 99,2%-l 16...25-aastastest osalejatest seroloogiline vastus 1 kuu pärast 2. annust. Seroloogilise vastusega osalejate osakaalu erinevus kahe vanuserühma vahel (lapsed – noored täiskasvanud) oli 0,0% (kahepoolne 95% usaldusvahemik: -2,0%; 2,2%). Need andmed on esitatud tabelis 6.

Tabel 6. 50% neutraliseerivate antikehade tiitri geomeetrilise keskmise suhte kokkuvõtte ja seroloogilise vastusega osalejate osakaalude erinevus – 5...11-aastaste laste võrdlus (uuring 3) 16...25-aastaste osalejatega (uuring 2) – osalejad, kelle kohta puudusid tõendid infektsiooni varasema põdemise kohta kuni 1 kuu pärast 2. annust – immunogeensusandmete ülekandmise alarühm – II/III faas – hinnatava immunogeensususega populatsioon

		COVID-19 mRNA vaktsiin		5...11 aastat/ 16...25 aastat	
		10 µg/annus 5...11 aastat N ^a = 264	30 µg/annus 16...25 aastat N ^a = 253		
	Ajapunkt ^b	GMT ^c (95% CI ^e)	GMT ^c (95% CI ^e)	GMR ^d (95% CI ^d)	Immunogeensus- andmete ülekandmise eesmärk saavutatud ^e (jah/ei)
50% neutraliseeriva tiitri geomeetiline keskmine (GMT^c)	1 kuu pärast 2. annust	1197,6 (1106,1; 1296,6)	1146,5 (1045,5; 1257,2)	1,04 (0,93; 1,18)	Jah
	Ajapunkt ^b	n ^g (%) (95% CI ^h)	n ^g (%) (95% CI ^h)	Erinevus % ⁱ (95% CI ^j)	Immunogeensus- andmete ülekandmise eesmärk saavutatud ^k (jah/ei)
Seroloogilise vastuse määr (%) 50% neutraliseeriva tiitri korral^f	1 kuu pärast 2. annust	262 (99,2) (97,3; 99,9)	251 (99,2) (97,2; 99,9)	0,0 (-2,0; 2,2)	Jah

Lühendid: CI = usaldusvahemik (*confidence interval*); GMR = geomeetrilise keskmise suhte (*geometric mean ratio*); GMT = geomeetrilise keskmise tiiter (*geometric mean titre*); LLOQ = kvantifitseerimise alampiir (*lower limit of quantitation*); NAAT = nukleiinhappe võimendusmeetod (*nucleic acid amplification test*); NT50 = 50% neutraliseeriv tiiter; SARS-CoV-2 = raskekujulise ägeda respiratoorse sündroomiga koroonaviirus-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*).

Märkus. Analüüsi osalejaid, kelle kohta puudusid seroloogilised ja virooloogilised tõendid (kuni 1 kuu pärast 2. annuse järgselt kogutud vereproovi) SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta (st N-siduvate antikehade analüüs [seerumis] oli 1. annuse visiidil ja 1 kuu pärast 2. annust negatiivne ning SARS-CoV-2 1. ja 2. annuse visiidil ninakaapega tuvastamatu ning kelle ninakaape uuringutulemused olid negatiivsed igal plaanivälisel visiidil kuni 1 kuu pärast 2. annuse järgselt kogutud vereproovi) ja kelle anamneesis ei olnud COVID-19.

Märkus. Seroloogiline vastus on määratletud kui NT50 ≥ 4-kordne suurenemine võrreldes uuringueelsete näitajatega (enne 1. annust). Kui uuringueelne näitaja on väiksem kui LLOQ, peetakse vaktsineerimisjärgset analüüsitulemust ≥ 4 × LLOQ seroloogiliseks vastuseks.

- N = Osalejate arv, kellel on enne vaktsineerimist ja 1 kuu pärast 2. annust kehtivad ja kindlad analüüsitulemused. Need väärtused on ka nimetajad, mida kasutatakse seroloogilise vastuse määrade osakaalude arutamisel.
- Uuringuplaaniga kindlaks määratud vereproovi võtmise ajad.
- GMT-d ja kahepoolsed 95% usaldusvahemikud arutati tiitrite keskmise logaritmi ja vastavate usaldusvahemike astendamise (Student T jaotuse alusel). Analüüsitulemustele, mille väärtus jäi alla LLOQ, määrati väärtuseks 0,5 × LLOQ.
- GMR-id ja kahepoolsed 95% usaldusvahemikud arutati tiitrite logaritmidest keskmiste erinevuste (vanus 5...11 aastat miinus vanus 16...25 aastat) ja vastavate usaldusvahemike astendamise (Student T jaotuse alusel).
- GMT-põhine immunogeensusandmete ülekandmine kinnitatakse juhul, kui GMR-i kahepoolse 95% usaldusvahemiku alampiir on > 0,67 ja GMR-i punkthinnang on ≥ 0,8.
- SARS-CoV-2 NT50 määramiseks kasutati SARS-CoV-2 mNeonGreeni viiruse mikroneutraliseerimise analüüsi. Analüüsis kasutatakse USA_WA1/2020 tüvest pärinevat fluorestseeruvat reporterviirust ja viiruse

neutraliseerimise kinnitamiseks kasutatakse Vero rakukultuuride monokihte. Näidis-NT50 määratletakse kui vastastikune seerumilahjendus, mille korral 50% viirusest neutraliseeritakse.

- g. n = osalejate arv, kellel tuvastati 1 kuu pärast 2. annust NT50 põhjal seroloogiline vastus.
- h. Täpne kahepoolne usaldusvahemik, mille arvutamiseks kasutati Clopperi-Pearsoni meetodit.
- i. Osakaalude erinevus, mille väljendamiseks kasutati protsenti (vanus 5...11 aastat miinus vanus 16...25 aastat).
- j. Kahepoolne usaldusvahemik (Miettineni ja Nurmineni meetodi põhjal) osakaalude erinevuse väljatoomiseks, mille väljendamiseks kasutati protsenti.
- k. Seroloogilise vastuse määrale tuginev immunogeensusandmete ülekandmine kinnitatakse juhul, kui seroloogilise vastuse erinevuse kahepoolse 95% usaldusvahemiku alampiir on suurem kui $-10,0\%$.

Immunogeensus lastel vanuses 5...11 aastat (st 5 kuni < 12-aastased) – pärast tõhustusannust

Uuringus 3 manustati Comirnaty tõhustusannus 401-le juhuslikult valitud osalejale. Tõhustussannuse efektiivsus lastel vanuses 5...11 aastat tuletatakse immunogeensususe põhjal. Immunogeensususe hindamiseks määrati SARS-CoV-2 võrdlustüve (USA_WA1/2020) NT50. Üks kuu pärast tõhustusannuse saamist näitasid NT50 analüüsid GMT-de olulist suurenemist 5...11-aastastel lastel, kelle kohta puudusid kuni 1 kuu pärast 2. annuse ja tõhustusannuse saamist seroloogilised ja virooloogilised tõendid varasema SARS-CoV-2 infektsiooni kohta. See analüüs on kokku võetud tabelis 7.

Tabel 7. Geomeetriliste keskmiste tiitrite kokkuvõte – NT50 – osalejad, kelle kohta puudusid tõendid infektsiooni põdemise kohta – II/III faas – immunogeensususe alarühm – 5...11-aastased – hinnatava immunogeensususega populatsioon

	Proovivõtu ajapunkt ^a		
	1 kuu pärast tõhustusannust ($n^b = 67$)	1 kuu pärast 2. annust ($n^b = 96$)	1 kuu pärast tõhustusannust/ 1 kuu pärast 2. annust
Analüüs	GMT ^c (95% CI ^c)	GMT ^c (95% CI ^c)	GMR ^d (95% CI ^d)
SARS-CoV-2 neutraliseerimise analüüs – NT50 (tiiter)	2720,9 (2280,1; 3247,0)	1253,9 (1116,0; 1408,9)	2,17 (1,76; 2,68)

Lühendid: CI = usaldusvahemik (*confidence interval*); GMR = geomeetrilise keskmise suhe (*geometric mean ratio*); GMT = geomeetrilise keskmise tiiter (*geometric mean titre*); LLOQ = kvantifitseerimise alampiir (*lower limit of quantitation*); NT50 = 50% neutraliseeriv tiiter; SARS-CoV-2 = raskekujulise ägeda respiratoorse sündroomiga koroonaviirus-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*).

- a. Uuringuplaaniga kindlaks määratud vereproovi võtmise ajad.
- b. n = osalejate arv, kellel on antud annuse / proovide võtmise ajapunktides konkreetse analüüsi jaoks kehtivad ja kindlad analüüsitulemused.
- c. GMT-d ja kahepoolsed 95% usaldusvahemikud arvatati tiitrite keskmise logaritmi ja vastavate usaldusvahemike astendamise (Student T jaotuse alusel). Analüüsitulemustele, mille väärtus jäi alla LLOQ, määrati väärtuseks $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- d. GMR-id ja kahepoolsed 95% usaldusvahemikud arvatati tiitrite logaritmidest keskmiste erinevuste (1 kuu pärast tõhustusannust miinus 1 kuu pärast 2. annust) ja vastavate usaldusvahemike astendamise (Student T jaotuse alusel).

Kolmeaastuselise esmase vaksineerimisskeemi efektiivsus ja immunogeensus imikutel ja lastel vanuses 6 kuud kuni 4 aastat

Uuringu 3 efektiivsuse analüüs viidi läbi 6 kuu kuni 4 aasta vanuses osalejate kombineeritud populatsioonis ning see tugines juhtumitel, mis kinnitati COVID-19 mRNA vaksiini rühmas 873 osalejal ja platseeborühmas 381 osalejal (randomiseerimissuhe 2:1), kes said kõik 3 annust uuringuvaksiini pimendatud jälgimisperioodi jooksul, mil omikroni variant SARS-CoV-2 (BA.2) oli domineeriv (andmete kogumise lõppkuupäev 17. juuni 2022).

Vaksiini efektiivsuse tulemused 6 kuu kuni 4 aasta vanustel osalejatel pärast 3. annust on esitatud tabelis 8.

Tabel 8. Vaktsiini efektiivsus – COVID 19 esmakordne tekkimine alates 7. päevast pärast 3. annuse saamist – pimendatud jälgimisperiood - osalejad, kelle kohta puudusid tõendid infektsiooni põdemise kohta enne 7. päeva möödumist 3. annuse saamisest – II/III faas – vanus 6 kuud kuni 4 aastat – hinnatava (3 annuse) efektiivsusega populatsioon

COVID-19 esmakordne tekkimine 7 päeva jooksul pärast 3. annuse saamist osalejatel, kelle kohta puudusid tõendid SARS-CoV2 infektsiooni varasema põdemise kohta*			
Alarühm	COVID-19 mRNA vaktsiin 3 mikrogrammi/annuses N ^a = 873 Juhud n1 ^b Jälgimisaeg ^c (n2 ^d)	Platseebo N ^a = 381 Juhud n1 ^b Jälgimisaeg ^c (n2 ^d)	Vaktsiini efektiivsuse % (95% CI ^e)
6-kuused kuni 4-aastased ^e	13 0,124 (794)	21 0,054 (351)	73,2 (43,8; 87,6)
2...4-aastased	9 0,081 (498)	13 0,033 (204)	71,8 (28,6; 89,4)
6...23-kuused	4 0,042 (296)	8 0,020 (147)	75,8 (9,7; 94,7)

Lühendid: NAAT = nukleiinhappe amplifikatsiooni meetod (*nucleic acid amplification test*);

N-binding = SARS-CoV-2 nukleoproteiini siduv; SARS-CoV-2 = raskekujulise ägeda respiratoorse sündroomiga koroonaviirus 2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*).

* Analüüsiti osalejaid, kelle kohta puudusid seroloogilised ja virooloogilised tõendid (enne 7 päeva möödumist 3. annuse saamisest) SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta (st N-siduvate antikehade analüüs [seerumis] oli 1. annuse visiidil ja 1 kuu pärast 2. annust (kui on saadaval) ja 3. annuse visiidil (kui on saadaval) negatiivne ning SARS-CoV-2 1., 2. ja 3. annuse visiidil ninakaapiga tuvastamatu ning kelle ninakaape uuringutulemused olid negatiivsed igal plaanivälisel visiidil enne 7 päeva möödumist 3. annuse saamisest) ja kelle anamneesis ei olnud COVID-19.

- N = konkreetsetes rühmas osalejate arv.
- n1 = tulemusnäitajate määratlusele vastavate osalejate arv.
- Antud tulemusnäitaja kogu jälgimisaeg 1000 inimaasta kohta kõigil uuritava tulemusnäitaja riskirühma kuuluvatel osalejatel. COVID-19 haigusjuhtude loendamise periood: 7 päeva pärast 3. annuse manustamist kuni jälgimisperioodi lõpuni.
- n2 = tulemusnäitaja riskirühma kuuluvate osalejate arv.
- Vaktsiini efektiivsuse kahepoolne 95% usaldusvahemik (CI) tuletatakse Clopperi ja Pearsoni meetodil, mida kohandatakse jälgimisaja põhiselt.

Vaktsiini efektiivsus osalejatel, kes olid või ei olnud varem SARS-CoV-2 infektsiooni põdenud, oli sarnane osalejatega, kes ei olnud varem SARS-CoV-2 infektsiooni põdenud.

Raske COVID-19 kriteeriumid (nagu on kirjeldatud uuringuplaanis, tuginedes FDA määratlusel ja kohandatuna lastele) olid täidetud 12 osalejal (8 COVID-19 mRNA vaktsiini rühmas ja 4 platseeborühmas) vanuses 6 kuud kuni 4 aastat. Osalejatel vanuses 6...23 kuud olid raske COVID-19 kriteeriumid täidetud kolmel juhul (2 COVID-19 mRNA vaktsiini rühmas ja 1 platseeborühmas).

Immunogeensust analüüsiti uuringu 3 immunogeensusedmetete ülekandmise alarühmas osalenud 82 uuritaval vanuses 6...23 kuud ning uuringus 3 osalenud 143 uuritaval vanuses 2...4 aastat, kelle kohta puudusid tõendid infektsiooni põdemise kohta kuni 1 kuu jooksul pärast 3. annuse saamist (andmete kogumise lõppkuupäev 29. aprill 2022).

SARS-CoV-2 vastaste 50% neutraliseerivate antikehade tiitrid (NT50) võrreldi uuringu 3 II/III faasi immunogeensuse hindamise alarühmas osalenud uuritavatel vanuses 6...23 kuud ja uuritavatel vanuses 2...4 aastat 1 kuu möödumisel pärast 3-annuselise esmast vaktsineerimisskeemi ning uuringu 2 II/III faasis osalenud, juhuslikkuse alusel valitud uuritavatel vanuses 16...25 aastat 1 kuu möödumisel pärast 2-annuselise esmast vaktsineerimisskeemi; hindamiseks kasutati võrdlustüve (USA_WA1/2020) mikroneutraliseerimise analüüsi.

Esmastes immunogeensuse andmete ülekandmise analüüsid võrreldi geomeetrisi keskmisi tiitreid (kasutades geomeetrisel keskmise suhet [GMR]) ja seroloogilise vastuse (määratletud kui NT50 \geq 4-kordne suurenemine võrreldes uuringueelsete näitajatega (enne 1. annust)) määrasid hinnatava immunogeensusega populatsioonis 6...23 kuu vanustel ja 2...4-aastastel osalejatel, kelle kohta puudusid tõendid infektsiooni põdemise kohta kuni 1 kuu jooksul pärast 3. annuse saamist, ning 16...25-aastastel osalejatel, kelle kohta puudusid tõendid infektsiooni põdemise kohta kuni 1 kuu jooksul pärast 2. annuse saamist. Eelnevalt kindlaksmääratud immunogeensuse andmete ülekandmise kriteeriumid olid täidetud nii GMR-i kui ka seroloogilise vastuse erinevuse osas mõlemas vanuserühmas (tabel 9).

Tabel 9. SARS-CoV-2 GMT-d (NT50) ja seroloogilise vastusega osalejate protsentuaalne erinevus 1 kuu pärast vaksineerimisskeemi – immunogeensuse andmete ülekandmise alarühm – osalejad vanuses 6 kuud kuni 4 aastat (uuring 3) 1 kuu pärast 3. annust ja osalejad vanuses 16...25 aastat (uuring 2) 1 kuu pärast 2. annust – kelle kohta puudusid tõendid varasema SARS-CoV-2 infektsiooni põdemise kohta – hinnatava immunogeensusega populatsioon

SARS-CoV-2 GMT-d (NT50) 1 kuu pärast vaksineerimisskeemi							
SARS-CoV-2 neutraliseerimise analüüs – NT50 (tiiter) ^e							
Vanus	N ^a	GMT ^b (95% CI ^b) (1 kuu pärast 3. annust)	Vanus	N ^a	GMT ^b (95% CI ^b) (1 kuu pärast 2. annust)	Vanus	GMR ^{c,d} (95% CI)
2...4 aastat	143	1535,2 (1388,2; 1697,8)	16...25 aastat	170	1180,0 (1066,6; 1305,4)	2 kuni 4 aastat / 16...25 aastat	1,30 (1,13; 1,50)
6...23 kuud	82	1406,5 (1211,3; 1633,1)	16...25 aastat	170	1180,0 (1066,6; 1305,4)	6 kuni 23 kuud / 16...25 aastat	1,19 (1,00; 1,42)
Seroloogilise vastusega osalejate osakaalude erinevus 1 kuu pärast vaksineerimisskeemi							
SARS-CoV-2 neutraliseerimise analüüs – NT50 (tiiter) ^e							
Vanus	N ^a	n ^f (%) (95% CI ^g) (1 kuu pärast 3. annust)	Vanus	N ^a	n ^f (%) (95% CI ^g) (1 kuu pärast 2. annust)	Vanus	Erinevus seroloogilise vastuse määrades % ^h (95% CI ^{i,j})
2...4 aastat	141	141 (100,0) (97,4; 100,0)	16...25 aastat	170	168 (98,8) (95,8; 99,9)	2 kuni 4 aastat / 16...25 aastat	1,2 (1,5; 4,2)
6...23 kuud	80	80 (100,0) (95,5; 100,0)	16...25 aastat	170	168 (98,8) (95,8; 99,9)	6 kuni 23 kuud / 16...25 aastat	1,2 (3,4; 4,2)

Lühendid: CI = usaldusvahemik (*confidence interval*); GMR = geomeetrisel keskmise suhe (*geometric mean ratio*); GMT = geomeetrisel keskmise tiiter (*geometric mean titre*); LLOQ = kvantifitseerimise alampiir (*lower limit of quantitation*); NAAT = nukleiinhappe võimendusmeetod (*nucleic acid amplification test*);

N-binding = SARS-CoV-2 nukleoproteiini siduv; NT50 = 50% neutraliseeriv tiiter; SARS-CoV-2 = raskekujulise ägeda respiratoorse sündroomiga koroonaviirus-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*).

Märkus. Analüüsi osalejaid, kelle kohta puudusid seroloogilised ja virooloogilised tõendid [(kuni 1 kuu pärast 2. annuse (uuring 2) või 1 kuu pärast 3. annuse (uuring 3) järgselt kogutud vereproovi)] SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta [(st N-siduvate antikehade analüüs [seerumis] oli 1. annuse visiidil, 3. annuse visiidil (uuring 3) ja 1 kuu pärast 2. annust (uuring 2) või 1 kuu pärast 3. annust (uuring 3) negatiivne ning SARS-CoV-2 1., 2. ja 3. annuse (uuring 3) visiidil ninakaapaga tuvastamatu ning kelle ninakaape uuringutulemused olid negatiivsed igal plaanivälisel visiidil kuni 1 kuu pärast 2. annuse (uuring 2) või 1 kuu pärast 3. annuse (uuring 3) järgselt kogutud vereproovi)] ja kelle anamneesis ei olnud COVID-19.

Märkus. Seroloogiline vastus on määratletud kui \geq 4-kordne suurenemine võrreldes uuringueelsete näitajatega (enne 1. annust). Kui uuringueelne näitaja on väiksem kui LLOQ, peetakse vaksineerimisjärgset analüüsitulemust $\geq 4 \times$ LLOQ seroloogiliseks vastuseks.

- N = osalejate arv, kellel on antud annuse / proovide võtmise ajapunktides konkreetse analüüsi jaoks kehtivad ja kindlad analüüsitulemused GMT-de kohta ning osalejate arv, kellel on nii ravi alguses kui ka antud annuse / proovide võtmise ajapunktides konkreetse analüüsi jaoks kehtivad ja kindlad analüüsitulemused seroloogilise vastuse määrade kohta.
- GMT-d ja kahepoolsed 95% usaldusvahemikud arvutati tiitrite keskmise logaritmi ja vastavate usaldusvahemike astendamise (Student T jaotuse alusel). Analüüsitulemustele, mille väärtus jäi alla LLOQ, määrati väärtuseks $0,5 \times$ LLOQ.

- c. GMR-id ja kahepoolsed 95% usaldusvahemikud arvutati tiitrite logaritmidest keskmiste erinevuste (noorem vanuserühm miinus vanus 16...25 aastat) ja vastavate usaldusvahemike astendamise (Student T jaotuse alusel).
- d. Mõlemas nooremas vanuserühmas (2...4 aastat, 6...23 kuud) kinnitatakse GMR-põhine immunogeensusandmete ülekandmine juhul, kui GMR-i suhte kahepoolse 95% usaldusvahemiku alampiir on $> 0,67$ ja GMR-i punkthinnang on $\geq 0,8$.
- e. SARS-CoV-2 NT50 määramiseks kasutati SARS-CoV-2 mNeonGreeni viiruse mikroneutraliseerimise analüüsi. Analüüsis kasutatakse USA_WA1/2020 tüvest pärinevat fluorestseeruvat reporterviirust ja viiruse neutraliseerimise kinnitamiseks kasutatakse Vero rakukultuuride monokihte. Näidis-NT50 määratletakse kui vastastikune seerumilahendus, mille korral 50% viirusest neutraliseeritakse.
- f. n = osalejate arv, kellel oli antud analüüsile antud annuse / proovivõtu ajapunktis seroloogiline vastus.
- g. Täpne kahepoolne usaldusvahemik, mille arvutamiseks kasutati Clopperi-Pearsoni meetodit.
- h. Osakaalude erinevus, mille väljendamiseks kasutati protsenti (noorem vanuserühm miinus vanus 16...25 aastat).
- i. Kahepoolne usaldusvahemik (Miettineni ja Nurminen meetodi põhjal) osakaalude erinevuse väljatoomiseks, mille väljendamiseks kasutati protsenti.
- j. Mõlemas nooremas vanuserühmas (2...4 aastat, 6...23 kuud) kinnitatakse seroloogilise vastuse määrale tuginev immunogeensusandmete ülekandmine juhul, kui seroloogilise vastuse erinevuse kahepoolse 95% usaldusvahemiku alampiir on suurem kui $-10,0\%$, tingimusel, et GMR-il põhinevad immunogeensusandmete ülekandmise kriteeriumid on täidetud.

Lapsed

Euroopa Raviamet on peatanud kohustuse esitada Comirnaty'ga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta COVID-19 ennetamises (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Ei kohaldata.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Korduvtoksilisuse, reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Üldine toksilisus

Rottidel, kellele manustati intramuskulaarselt Comirnaty't (inimesele mõeldud 3 täisannust üks kord nädalas, mille tagajärjel on kontsentratsioonid rottidel kehakaalu erinevuste tõttu suhteliselt suuremad), tekkisid süstekoha tursed ja erütem ning suurenes vere valgeliblede (sh basofiilide ja eosinofiilide) arv, mis on kooskõlas põletikulise ravivastusega; lisaks täheldati portaalhepatotsüütide vakuoliseerumist (ilma maksakahjustusteta). Kõik toimed olid pöörduvad.

Genotoksilisus/kartsinogeensus

Genotoksilisuse ega kartsinogeensusu uuringuid ei tehtud. Eeldatakse, et vaktsiini koostisosadel (lipiidid ja mRNA) ei ole genotoksilist potentsiaali.

Reproduktsioonitoksilisus

Reproduktsiooni- ja arengutoksilisust uuriti rottidega tehtud fertiilsuse ja arengutoksilisuse kombineeritud uuringus, kus emasetele rottidele manustati intramuskulaarselt Comirnaty't enne paaritumist ja tiinuse ajal (inimesele mõeldud 4 täisannust, mille tagajärjel on kontsentratsioonid rottidel kehakaalu erinevuste tõttu suhteliselt suuremad; annused manustati ajavahemikus alates 21. päevast enne paaritumist kuni 20. tiinuspäevani). SARS-CoV-2 neutraliseerivad antikehade reaktsioonid tekkisid nii emasloomadel (ajavahemikus alates enne paaritumist kuni uuringu lõpuni 21. postnataalsel päeval) kui ka loodetel ja järglastel. Vaktsiiniga seotud toimeid emasloomade viljakusele, tiinusele ega embrüofetaalsele/järglaste arengule ei olnud. Vaktsiini platsentabarjääri läbimise või piimaga eritumise kohta andmed puuduvad.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

((4-hüdroksübutüül)asaandiüül)bis(heksaan-6,1-diüül)bis(2-heksüüldekanooat) (ALC-0315)
2-[(polüetüleenglükool)-2000]-N,N-ditetradetsüülatssetamiid (ALC-0159)
1,2-distearoüül-sn-glütsero-3-fosfokoliin (DSPC)
Kolesterool
Trometamool
Trometamoolvesinikkloriid
Sahharoos
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal

Külmunud viaal

2 aastat säilitamisel temperatuuril -90 °C ... -60 °C .

Vaktsiin tarnitakse külmutatult temperatuuril -90 °C ... -60 °C . Külmutatud vaktsiini võib hoida pärast kättesaamist temperatuuril -90 °C ... -60 °C või 2 °C ... 8 °C .

Kui viaale on säilitatud külmutatult temperatuuril -90 °C ... -60 °C , võib vaktsiini 10 viaaliga pakendid lasta üles sulada temperatuuril 2 °C ... 8 °C 2 tunni jooksul või üksikud viaalid lasta üles sulada toatemperatuuril (kuni 30 °C) 30 minuti jooksul.

Ülessulanud viaal

10 nädalat säilitamist ja transportimist temperatuuril 2 °C ... 8 °C 2 aastase kõlblikkusaaja jooksul.

- Pärast vaktsiini võtmist temperatuurile 2 °C ... 8 °C tuleb uuendada väliskarbil olevat kõlblikkusaega ja vaktsiin tuleb enne selle möödumist ära kasutada või hävitada. Algne kõlblikkusaeg tuleb läbi kriipsutada.
- Kui vaktsiin tarnitakse temperatuuril 2 °C ... 8 °C , tuleb seda hoida temperatuuril 2 °C ... 8 °C . Veenduge, et välispakendil olev kõlblikkusaeg oleks uuendatud, et kajastada kõlblikkusaega külmkapis säilitamisel, ning et algne kõlblikkusaeg oleks läbi kriipsutatud.

Avamata viaale võib hoida enne kasutamist kuni 12 tundi temperatuuril 8 °C ... 30 °C .

Ülessulanud viaale võib käsitseda tavapärase valgustusega tubastes tingimustes.

Ülessulanud vaktsiini ei tohi uuesti külmutada.

Külmkapist väljavõetud vaktsiini käsitlemine erinevatel temperatuuridel

- Stabiilsusandmed näitavad, et ravim säilib avamata viaalis kuni 10 nädalat, kui seda hoitakse temperatuuril -2 °C ... 2 °C 10-nädalase säilitusaaja jooksul temperatuuril 2 °C ... 8 °C .
- Stabiilsusandmed näitavad, et viaali võib hoida kuni 24 tundi temperatuuril 8 °C ... 30 °C , sealhulgas kuni 12 tundi pärast korgi esmakordset läbistamist.

See teave on mõeldud tervishoiutöötajate juhendamiseks ainult ajutiste temperatuurikõikumiste korral.

Lahjendatud ravim

Pärast lahjendamist naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega on dispersiooni kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus tõestatud 12 tunni jooksul temperatuuril 2 °C...30 °C, see hõlmab kuni 6 tunni pikkust transpordiaega. Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada, v.a juhud, mil lahjendamismeetod välistab mikrobioloogilise saastatuse riski. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab kasutusaegse säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida sügavkülmas temperatuuril –90 °C...–60 °C.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Säilitamise ajal tuleb vähendada valguse ligipääsu ning kaitsta otsese päikesevalguse ja ultraviolettkiirguse eest.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi ülessulamist ja lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

0,4 ml süstedispersiooni kontsentrati 2 ml läbipaistvas mitmeannuselises viaalis (I tüüpi klaasist), mis on suletud punnkorgi (sünteesilisest broombutüülkummist) ja kinnitatud alumiiniumümbrisega, millel on eemaldatav pruun plastkate. Ühes viaalis on 10 annust, vt lõik 6.6.

Pakendi suurused: 10 viaali.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kasutamiseelse käsitlemise juhend

Süstedispersiooni steriilsuse tagamiseks peab Comirnaty't ettevalmistav tervishoiutöötaja järgima aseptika nõudeid.

- **Veenduge**, et viaalil oleks **pruun plastkate** ja ravimi **nimetus oleks Comirnaty 3 mikrogrammi/annuses süstedispersiooni kontsentrati** (imikud ja lapsed vanuses 6 kuud kuni 4 aastat).
- Kui viaalil on muu ravimi nimetus, vt vastava ravimvormi ravimi omaduste kokkuvõtet.
- Kui viaale hoitakse külmutatuna, tuleb need enne kasutamist lasta üles sulada. Külmunud viaalid tuleb ülessulamiseks viia ruumi, mille temperatuur on 2 °C...8 °C; 10 viaaliga pakendi ülessulamine võib võtta 2 tundi. Enne kasutamist tuleb veenduda, et viaalid oleks täielikult üles sulanud.
- Pärast viaalide võtmist temperatuurile 2 °C...8 °C tuleb uuendada karbil olevat kõlblikkusaega.
- Avamata viaale võib **hoida kuni 10 nädalat temperatuuril 2 °C...8 °C**, ületamata trükitud kõlblikkusaega (EXP).
- Teise võimalusena võib üksikuid külmutatud viaale lasta üles sulada 30 minuti jooksul temperatuuril kuni 30 °C.
- Enne kasutamist võib avamata viaale hoida kuni 12 tundi temperatuuril kuni 30 °C. Ülessulanud viaale võib käsitseda tavapärase valgustusega tubastes tingimustes.

Lahjendamine

- Laske ülessulanud dispersiooniga viaalil soojeneda toatemperatuurini ning enne lahjendamist pöörake seda ettevaatlikult 10 korda ümber. Mitte loksutada.
- Enne lahjendamist võib ülessulanud dispersioon sisaldada valgeid või valkjaid läbipaistmatuid amorfseid osakesi.
- Ülessulatatud vaktsiini tuleb lahjendada originaalviaalis **2,2 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega**, kasutades 21 G või peenemat nõela ja järgides aseptika nõudeid.

- Enne nõela väljatõmbamist viaali punnkorgist tasakaalustage rõhk viaalis, tõmmates tühja lahjendussüstlasse 2,2 ml õhku.
- Pöörake viaale lahjendatud dispersiooniga ettevaatlikult 10 korda ümber. Mitte loksutada.
- Lahjendatud vaktsiin peab olema valge kuni valkjase, ilma nähtavate osakesteta dispersioon. Kui lahjendatud vaktsiinis on nähtavaid osakesi või kui selle värv on muutunud, ei tohi seda kasutada.
- Pärast lahjendamist tuleb viaalidele märkida õige **aegumiskuupäev ja -kellaeg**.
- **Pärast lahjendamist** hoida temperatuuril 2 °C...30 °C ja kasutada **12 tunni** jooksul.
- Lahjendatud dispersiooni ei tohi lasta külmuda ja seda ei tohi loksutada. Kui hoiate lahjendatud dispersiooni külmkapis, laske sellel enne kasutamist toatemperatuurini soojeneda.

0,2 ml annuste ettevalmistamine

- Pärast lahjendamist sisaldab viaal 2,6 ml ning sellest saab välja tõmmata kümme 0,2 ml annust.
- Järgides aseptika nõudeid puhastage viaali punnkork ühekordse antiseptilise tampooniga.
- Tõmmake viaalist 0,2 ml Comirnaty't imikutele ja lastele vanuses 6 kuud kuni 4 aastat. Kümne annuse väljatõmbamiseks ühest viaalist tuleb kasutada **väikese tühimahuga süstlaid ja/või nõelu**. Süstla ja nõela kombinatsiooni tühimaht ei tohi olla suurem kui 35 mikrolitrit. Standardsete süstalde ja nõelte kasutamise korral ei pruugi ühes viaalis olla kümnenda annuse väljatõmbamiseks piisavalt vaktsiini.
- Üks vaktsiiniannus peab olema 0,2 ml.
- Kui viaali jäänud vaktsiini ei piisa täielikuks 0,2 ml annuseks, tuleb viaal ja järelejäänud vaktsiin hävitada.
- Hävitage kasutamata vaktsiin 12 tunni möödumisel pärast lahjendamist.

Hävitamine

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

BioNTech Manufacturing GmbH
 An der Goldgrube 12
 55131 Mainz
 Saksamaa
 Telefon: +49 6131 9084-0
 Faks: +49 6131 9084-2121
 service@biontech.de

8. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/20/1528/010

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 21. detsember 2020
 Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 10. oktoober 2022

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 mikrogrammi)/annuses süstedispersioon
COVID-19 mRNA vaktsiin

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Ravim on mitmeannuselises halli plastkorgiga viaalis. Enne kasutamist mitte lahjendada.

Üks viaal (2,25 ml) sisaldab kuut 0,3 ml annust, vt lõigud 4.2 ja 6.6.

Üks annus (0,3 ml) sisaldab 15 mikrogrammi tosinameraani ja 15 mikrogrammi riltosinameraani, COVID-19 mRNA vaktsiini (modifitseeritud nukleosiidiga, lipiidsetes nanoosakestes).

Tosinameraan on üheaahelaline 5'-cap struktuuriga informatsiooni-RNA (*messenger RNA*, mRNA), toodetud *in vitro* rakuvaba transkriptsiooni teel vastavat SARS-CoV-2 (Original) viiruse ogavalku (S-valku) kodeerivalt matriits-DNA-lt. Riltosinameraan on üheaahelaline 5'-cap struktuuriga informatsiooni-RNA (*messenger RNA*, mRNA), toodetud *in vitro* rakuvaba transkriptsiooni teel vastavat SARS-CoV-2 (Omicron BA.1) viiruse ogavalku (S-valku) kodeerivalt matriits-DNA-lt.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstedispersioon.

Vaktsiin on valge kuni valkjas külmutatud dispersioon (pH 6,9...7,9).

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 mikrogrammi)/annuses süstedispersioon on näidustatud eelnevalt vähemalt esmase COVID-19 vastase vaktsineerimisskeemi läbinud 12-aastaste ja vanemate isikute aktiivseks immuniseerimiseks, et ennetada SARS-CoV-2 poolt põhjustatud COVID-19 (vt lõigud 4.2 ja 5.1).

Vaktsiini kasutamine peab toimuma kooskõlas ametlike juhenditega.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

12-aastased ja vanemad isikud

Comirnaty Original/Omicron BA.1 manustatakse ühekordse 0,3 ml intramuskulaarse süstena 12-aastastele ja vanematele isikutele, kes on eelnevalt läbinud vähemalt esmase COVID-19 vastase vaktsineerimisskeemi (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Isikutele, keda on eelnevalt COVID-19 vastu vaktsineeritud, tuleb Comirnaty Original/Omicron BA.1 manustada vähemalt 3 kuud pärast COVID-19 vaktsiini viimase annuse saamist.

Raske immuunpuudulikkusega 12-aastased ja vanemad isikud

Isikutele, kellel on raske immuunpuudulikkus, võib manustada täiendavaid annuseid riiklike juhendite kohaselt (vt lõik 4.4).

Lapsed

Kuuekuustele ja vanematele imikutele ning alla 12-aastastele lastele on saadaval lastele mõeldud ravimvormid. Üksikasjad leiate teiste ravimvormide ravimi omaduste kokkuvõttest.

Vaktsiini ohutus ja efektiivsus imikutel vanuses < 6 kuud ei ole veel tõestatud.

Eakad

Eakatel vanuses ≥ 65 aastat ei ole vaja annust kohandada.

Manustamisviis

Comirnaty Original/Omicron BA.1 30 mikrogrammi/annuses süstedispersiooni tuleb manustada intramuskulaarselt (vt lõik 6.6). Enne kasutamist mitte lahjendada.

Comirnaty Original/Omicron BA.1 viaalid sisaldavad kuut 0,3 ml vaktsiiniannust. 6 annuse väljatõmbamiseks ühest viaalist tuleb kasutada väikese tühimahuga süstlaid ja/või nõelu. Süstla ja nõela kombinatsiooni tühimaht ei tohi olla suurem kui 35 mikrolitrit. Standardsete süstalde ja nõelte kasutamise korral ei pruugi ühes viaalis olla kuuenda annuse väljatõmbamiseks piisavalt vaktsiini. Järgmised nõuded kohalduvad olenemata süstla ja nõela tüübist:

- üks vaktsiiniannus peab olema 0,3 ml;
- kui viaali jäänud vaktsiinist ei piisa täielikuks 0,3 ml annuseks, tuleb viaal ja järelejäänud vaktsiin hävitada;
- annuse saamiseks ei tohi kokku koguda vaktsiini jääke erinevatest viaalidest.

Eelistatud süstekoht on õlavarre deltalihas.

Vaktsiini ei tohi süstida intravaskulaarselt, subkutaanselt ega intradermaalselt.

Vaktsiini ei tohi segada samas süstlas mitte ühegi teise vaktsiini ega ravimpreparaadiga.

Ettevaatusabinõud enne vaktsiini manustamist vt lõik 4.4.

Vaktsiini ülessulamise, käsitlemise ja hävitamise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Üldised soovitused

Ülitundlikkus ja anafülaksia

Teatatud on anafülaksia juhtudest. Vaktsiini manustamise järgselt tekkida võiva anafülaktilise reaktsiooni korral peab olema kiiresti kättesaadav asjakohane meditsiiniline abi ja järelevalve.

Vaktsineeritud tuleb pärast vaktsiini manustamist vähemalt 15 minutit hoolikalt jälgida. Neile, kellel tekkis pärast Comirnaty eelneva annuse manustamist anafülaksia, et tohi järgmist annust manustada.

Müokardiit ja perikardiit

Comirnaty'ga vaktsineerimise järel esineb müokardiidi ja perikardiidi suurenenud risk. Need seisundid võivad tekkida juba mõne päeva jooksul pärast vaktsineerimist ja on esinenud peamiselt 14 päeva jooksul pärast vaktsineerimist. Neid on täheldatud sagedamini pärast teist vaktsineerimist ja sagedamini noorematel meestel (vt lõik 4.8). Olemasolevad andmed näitavad, et enamik juhte paraneb. Mõnedel juhtudel oli vajalik intensiivravi ning on esinenud surmaga lõppenud juhte.

Tervishoiutöötajad peavad olema valvsad müokardiidi ja perikardiidi nähtude ja sümptomite suhtes. Vaktsineeritavatele (sh lapsevanematele ja hooldajatele) tuleb selgitada, et nad pöörduksid otsekohe arsti poole, kui neil tekivad pärast vaktsineerimist müokardiidile või perikardiidile viitavad sümptomid, näiteks (äge ja püsiv) rindkerevalu, raskendatud hingamine või südamepekslemine.

Tervishoiutöötajad peavad selle seisundi diagnoosimisel ja ravimisel järgima ravijuhendit ja/või konsulteerima spetsialistidega.

Ärevusega seotud reaktsioonid

Seoses vaktsineerimisprotseduuriga võivad tekkida ärevusega seotud reaktsioonid, sh vasovagaalsed reaktsioonid (sünkoop), hüperventilatsioon või stressiga seotud reaktsioonid (nt pearinglus, palpitatsioonid, südame löögisageduse kiirenemine, vererõhu muutused, paresteesia, hüpesteesia ja higistamine). Stressiga seotud reaktsioonid on ajutised ja isemööduvad. Inimestel soovitatakse pöörduda vaktsineeriija poole ning paluda neil sümptomeid hinnata. Minestamise tagajärjel tekkida võivate vigastuste vältimiseks tuleb kindlasti tarvitusele võtta ettevaatusabinõud.

Kaasuvad haigused

Palavikuga kulgeva ägeda haigusega või ägeda infektsiooniga isikutel tuleb vaktsineerimine edasi lükata. Kerge infektsiooni ja/või madala palaviku korral ei pea vaktsineerimisega ootama.

Trombotsütopeeniat ja hüübimishäired

Nagu teiste intramuskulaarsete süstete puhul, tuleb vaktsiini manustada ettevaatusega isikutele, kes saavad ravi antikoagulantidega või kellel on trombotsütopeeniat või mis tahes hüübimishäire (nt hemofiilia), kuna neil isikutel võib pärast intramuskulaarset manustamist tekkida veritsus või verevalumid.

Immuunpuudulikkusega isikud

Immuunpuudulikkusega isikutel, sh immunosuppressantidega ravi saavatel isikutel ei ole vaktsiini efektiivsust ja ohutust hinnatud. Immuunpuudulikkusega isikutel võib Comirnaty Original/Omicron BA.1 olla vähem efektiivne.

Kaitse kestus

Vaktsiini pakutava kaitse kestus ei ole teada, kuna seda alles piiritletakse käimasolevate kliiniliste uuringutega.

Vaktsiini efektiivsuse piirangud

Nagu kõikide vaktsiinide puhul, ei pruugi ka Comirnaty Original/Omicron BA.1 olla efektiivne kõigil vaktsineeritudel. Täieliku kaitse tekkimiseks pärast vaktsineerimist võib kuluda kuni 7 päeva.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole uuritud.

Comirnaty Original/Omicron BA.1 manustamist koos teiste vaktsiinidega ei ole uuritud.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Comirnaty Original/Omicron BA.1 kasutamise kohta raseduse ajal andmed veel puuduvad.

Samas, suur hulk vaatlusandmeid rasedate kohta, keda vaktsineeriti algselt heakskiidetud Comirnaty vaktsiiniga raseduse teisel ja kolmandal trimestril, ei ole näidanud ebasoodsa lõpptulemusega raseduste sagenemist. Ehkki andmed raseduse lõpptulemuste kohta pärast vaktsineerimist esimesel trimestril on hetkel piiratud, ei ole täheldatud raseduse katkemise riski suurenemist. Loomkatsed ei näita otsest ega kaudset kahjulikku toimet rasedusele, embrüofetaalsele arengule, sünnitusele ega postnataalsele arengule (vt lõik 5.3). Kuna erinevused vaktsiinide vahel piirduvad ogavalkude järjestusega ja reaktogeensuses kliiniliselt olulisi erinevusi ei ole, võib Comirnaty Original/Omicron BA.1 kasutada raseduse ajal.

Imetamine

Comirnaty Original/Omicron BA.1 kasutamise kohta imetamise ajal andmed veel puuduvad.

Samas, kuna vaktsiini süsteemne toime imetaval naisel on ebaoluline, siis toimet rinnaga toidetavale vastsündinule/imikule ei ole oodata. Pärast algselt heakskiidetud Comirnaty vaktsiiniga vaktsineerimist rinnaga toitvate naiste vaatlusandmed ei ole näidanud kõrvaltoimete riski rinnaga toidetavatele vastsündinutele/imikutele. Comirnaty Original/Omicron BA.1 võib kasutada imetamise ajal.

Fertiilsus

Loomkatsed ei näita otsest ega kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Comirnaty Original/Omicron BA.1 ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Samas võivad mõned lõigus 4.8 mainitud kõrvaltoimed ajutiselt mõjutada teie autojuhtimise või masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Comirnaty Original/Omicron BA.1

Üle 55-aastased osalejad – pärast Comirnaty Original/Omicron BA.1 tõhustusannust (neljas annus)
Uuringu 4 (III faas) alarühmas said 305 üle 55-aastast täiskasvanut, kes olid eelnevalt saanud 3 Comirnaty annust, 4,7...11,5 kuud pärast 3. annuse saamist Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 mikrogrammi) tõhustusannuse (neljanda annuse). Comirnaty Original/Omicron BA.1 tõhustusannuse (neljanda annuse) saanud osalejate jälgimise mediaanaeg oli vähemalt 1,7 kuud.

Comirnaty Original/Omicron BA.1 tõhustusannuse (neljanda annuse) üldine ohutusprofiil oli sarnane sellele, mida täheldati pärast Comirnaty tõhustusannust (kolmandat annust). Kõige sagedasemad kõrvaltoimed üle 55-aastastel osalejatel olid valu süstekohas (> 50%), väsimus (> 40%), peavalu (> 30%), müalgia (> 20%), külmavärinad ja artralgia (> 10%). Comirnaty Original/Omicron BA.1 puhul uusi kõrvaltoimeid ei tuvastatud.

Osalejad vanuses 18...≤ 55 aastat – pärast monovalentse Omicron BA.1 tõhustusannust (neljas annus)
Comirnaty Original/Omicron BA.1 tõhustusannuse ohutus 18...≤ 55-aastastel isikutel on ekstrapoleeritud ohutusandmete põhjal, mis saadi 315 täiskasvanult vanuses 18...≤ 55 aastat, kes said pärast Comirnaty 3 annuse saamist Omicron BA.1 30 mikrogrammise (monovalentse) tõhustusannuse (neljanda annuse). Kõige sagedasemad kõrvaltoimed neil 18...≤ 55-aastastel osalejatel olid valu

süstekohas (> 70%), väsimus (> 60%), peavalu (> 40%), müalgia (> 30%), külmavärinad (> 30%) ja artralgia (> 20%).

Comirnaty 30 mikrogrammi

Osalejad vanuses ≥ 16 aastat – pärast 2 annust

Uuringus 2 manustati kokku 22 026 osalejale vanuses ≥ 16 aastat vähemalt 1 annus Comirnaty't ja kokku 22 021 osalejale vanuses ≥ 16 aastat manustati platseebot (sh noorukid vanuses 16...17 aastat, kellest 138-le manustati vaktsiini ja 145-le platseebot). Kokku 20 519 osalejale vanuses ≥ 16 aastat manustati 2 annust Comirnaty't.

Uuringu 2 andmete analüüsimise ajaks (platseebokontrolliga pimendatud jälgimisperioodi (kuni osalejate pimemenetluse lõpetamise kuupäevadeni) andmete kogumise lõppkuupäev oli 13. märts 2021) oli ≥ 4 kuud pärast teise annuse manustamist kokku jälgitud 25 651 (58,2%) osalejat (13 031 Comirnaty rühmas ja 12 620 platseeborühmas) vanuses ≥ 16 aastat. Hinnati kokku 15 111 (7704 Comirnaty rühmas ja 7407 platseeborühmas) 16...55-aastast osalejat ja kokku 10 540 (5327 Comirnaty rühmas ja 5213 platseeborühmas) ≥ 56 -aastast osalejat.

Kõige sagedasemad kõrvaltoimed 16-aastastel ja vanematel osalejatel, kes said 2 annust, olid valu süstekohas (> 80%), väsimus (> 60%), peavalu (> 50%), müalgia (> 40%), külmavärinad (> 30%), artralgia (> 20%) ning püreesia ja turse süstekohas (> 10%); kõrvaltoimed olid üldjuhul kerge või mõõduka intensiivsusega ja taandusid mõne päeva jooksul pärast vaktsineerimist. Kõrgema vanuse korral vähenes veidi kõrvaltoimete esinemissagedus.

Viiesaja neljakümne viie ≥ 16 -aastase, Comirnaty't saava, uuringueelselt SARS-CoV-2 suhtes seroposiitvise osaleja ohutusprofiil sarnanes üldpopulatsiooni omaga.

Noorukid vanuses 12...15 aastat – pärast 2 annust

Uuringu 2 pikaajalise ohutuskontrolli analüüsis osales 2260 noorukit (1131 Comirnaty rühmas ja 1129 platseebo rühmas) vanuses 12...15 aastat. Neist 1559 noorukit (786 Comirnaty rühmas ja 773 platseebo rühmas) on jälgitud ≥ 4 kuud pärast Comirnaty teise annuse manustamist.

Comirnaty üldine ohutusprofiil 12...15-aastastel noorukitel sarnanes ≥ 16 -aastaste osalejate omaga. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed 12...15-aastastel noorukitel, kes said 2 annust, olid valu süstekohas (> 90%), väsimus ja peavalu (> 70%), müalgia ja külmavärinad (> 40%), artralgia ja püreesia (> 20%).

Osalejad vanuses ≥ 12 aastat – pärast tõhustusannust

Uuringu 2 II/III faasi alarühmas osalejatele (306 täiskasvanut vanuses 18...55 aastat, kes olid saanud Comirnaty esmase 2-annuselise vaktsineerimiskeemi) manustati ligikaudu 6 kuud (vahemikus 4,8...8,0 kuud) pärast 2. annuse saamist Comirnaty tõhustusannus. Üldiselt oli tõhustusannuse saanud osalejate järelkontrolli mediaanne kestus 8,3 kuud (vahemikus 1,1...8,5 kuud) ja 301 osalejat jälgiti ≥ 6 kuud pärast tõhustusannuse saamist kuni andmete kogumise lõppkuupäevani (22. november 2021).

Tõhustusannuse üldine ohutusprofiil oli sarnane 2 annuse manustamise järgselt täheldatuga. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed 18...55-aastastel osalejatel olid valu süstekohas (> 80%), väsimus (> 60%), peavalu (> 40%), müalgia (> 30%), külmavärinad ja artralgia (> 20%).

Platseebokontrolliga tõhustusannuse uuringus 4 manustati uuringust 2 värvatud ≥ 16 -aastastele osalejatele vähemalt 6 kuud pärast Comirnaty teist annust Comirnaty tõhustusannus (5081 osalejat) või platseebo (5 044 osalejat). Üldiselt oli tõhustusannuse saanud osalejate järelkontrolli mediaanne kestus 2,8 kuud (vahemikus 0,3...7,5 kuud) pärast tõhustusannuse manustamist pimendatud, platseebokontrolliga järelkontrolli perioodil kuni andmete kogumise lõppkuupäevani (8. veebruar 2022). Neist 1281 osalejat (895 Comirnaty rühmas ja 386 platseeborühmas) jälgiti ≥ 4 kuud pärast Comirnaty tõhustusannuse saamist. Comirnaty uusi kõrvaltoimeid ei tuvastatud.

Uuringu 2 II/III faasi alarühmas osalejatele (825 noorukit vanuses 12...15 aastat, kes olid saanud Comirnaty esmase 2-annuselise vaktsineerimiskeemi) manustati ligikaudu 11,2 kuud (vahemikus 6,3...20,1 kuud) pärast 2. annuse saamist Comirnaty tõhustusannus. Üldiselt oli tõhustusannuse saanud

osalejate järelkontrolli mediaanne kestus 9,5 kuud (vahemikus 1,5...10,7 kuud) kuni andmete kogumise lõppkuupäevani (3. november 2022). Comirnaty uusi kõrvaltoimeid ei tuvastatud.

Tõhustusannus pärast esmast vaktsineerimist teise müügiluba omava COVID-19 vaktsiiniga
Viies sõltumatus uuringus Comirnaty tõhustusannuse kasutamise kohta isikutel, kelle esmane vaktsineerimisskeem oli lõpule viidud teise müügiluba omava COVID-19 vaktsiiniga (heteroloogne tõhustusannus), uusi ohutusprobleeme ei tuvastatud (vt lõik 5.1).

Comirnaty ja Comirnaty Original/Omicron BA.1 kliinilistes uuringutes ja Comirnaty turuletulekujärgsete kogemuste käigus \geq 12-aastastel isikutel täheldatud kõrvaltoimete tabel

Kliiniliste uuringute käigus täheldatud kõrvaltoimed on loetletud allpool, vastavalt järgmistele esinemissageduse kategooriatele: väga sage (\geq 1/10); sage (\geq 1/100 kuni $<$ 1/10); aeg-ajalt (\geq 1/1000 kuni $<$ 1/100); harv (\geq 1/10 000 kuni $<$ 1/1000); väga harv ($<$ 1/10 000), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 1. Comirnaty ja Comirnaty Original/Omicron BA.1 kliiniliste uuringute ja Comirnaty turuletulekujärgsete kogemuste käigus \geq 12-aastastel isikutel esinenud kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoimed
Vere ja lümfisüsteemi häired	Sage	Lümphadenopaatia ^a
Immuunsüsteemi häired	Aeg-ajalt	Ülitundlikkus-reaktsioonid (nt lööve, sügelus, urtikaaria ^b , angioödeem ^b)
	Teadmata	Anafülaksia
Ainevahetus- ja toitumishäired	Aeg-ajalt	Söögiisu vähenemine
Psühhiaatrilised häired	Aeg-ajalt	Unetus
Närvisüsteemi häired	Väga sage	Peavalu
	Aeg-ajalt	Pearinglus ^d , letargia
	Harv	Äge perifeerne näonärvihalvatus ^c
	Teadmata	Paresteesia ^d , hüpesteesia ^d
Südame häired	Väga harv	Müokardiit ^d , perikardiit ^d
Seedetrakti häired	Väga sage	Kõhulahtisus ^d
	Sage	Iiveldus, oksendamise ^d
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Aeg-ajalt	Hüperhidroos, öine higistamine
	Teadmata	Multiformne erüteem ^d
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Väga sage	Artralgia, müalgia
	Aeg-ajalt	Valu jäsemetes ^e
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Teadmata	Vererohke menstruatsioon ^h
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage	Valu süstekohas, väsimus, külmavärinad, pürektsia ^f , turse süstekohas
	Sage	Punetus süstekohas
	Aeg-ajalt	Asteenia, halb enesetunne, sügelus süstekohas
	Teadmata	Vaktsineeritud jäseme ulatuslik turse ^d , näo turse ^g

- 5-aastastel ja vanematel osalejatel teatati lümfadenopaatiasast sagedamini pärast tõhustusannust (\leq 2,8%) kui pärast esmase vaktsineerimisskeemi annuseid (\leq 0,9%).
- Urtikaaria ja angioödeemi esinemissagedus oli harv.
- Kliinilise uuringu ohutusalase jälgimisperioodi jooksul seisuga 14. november 2020 teatas neli osalejat COVID-19 mRNA vaktsiini rühmas ägedast perifeersest näonärvihalvusest. Näonärvihalvatus tekkis 37. päeval pärast 1. annuse saamist (osaleja ei saanud 2. annust) ning 3., 9. ja 48. päeval pärast 2. annuse saamist. Platseeborühmas ägeda perifeerse näonärvihalvatuse (ehk paralüüsi) juhtudest ei teatatud.
- Kõrvaltoime tuvastati turuletulekujärgselt.
- Kohaldub vaktsineeritud käsivarrele.
- Teise annuse manustamise järgselt oli pürektsia esinemissagedus suurem kui pärast esimese annuse manustamist.

- g. Müügiloa andmise järel on teatatud näo tursesest vaktsiini saanud isikutel, kellel on anamneesis dermatoloogiliste täiteainete süsted.
- h. Enamik juhte näis olevat kerged ja ajutised.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Müokardiit ja perikardiit

Müokardiidi suurenenud risk pärast Comirnaty'ga vaktsineerimist on suurim noorematel meestel (vt lõik 4.4).

Kahes suures Euroopa farmakoepidemioloogilises uuringus hinnati pärast Comirnaty teist annust täiendavat riski noorematel meestel. Ühes uuringus tõendati, et 7 päeva pärast teist annust esines 12...29-aastastel meestel ligikaudu 0,265 (95% usaldusvahemik: 0,255...0,275) täiendavat müokardiidijuhtu 10 000 isiku kohta võrreldes isikutega, kes ei saanud vaktsiini. Teises uuringus esines 16...24-aastastel meestel 28 päeva pärast teist annust 0,56 (95% usaldusvahemik: 0,37...0,74) täiendavat müokardiidijuhtu 10 000 isiku kohta võrreldes isikutega, kes ei saanud vaktsiini.

Piiratud andmed näitavad, et müokardiidi ja perikardiidi tekkerisk pärast Comirnaty'ga vaktsineerimist näib lastel vanuses 5...11 aastat olevat väiksem kui 12...17-aastastel.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu ja lisada partii number, kui see on saadaval.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise andmed on saadaval kliinilises uuringus osalenud 52 uuritava kohta, kellele manustati lahendusvea tõttu 58 mikrogrammi Comirnaty't. Vaktsiini saajad ei teatanud reaktogeensuse ega kõrvaltoimete esinemissageduse suurenemisest.

Üleannustamise korral on soovitatav jälgida elulisi funktsioone ja vajaduse korral alustada sümptomaatilist ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: vaktsiinid, viraalsed vaktsiinid; ATC-kood: J07BN01

Toimemehhanism

Comirnaty sisaldab modifitseeritud nukleosiidiga mRNA-d, mis on pakitud lipiidsetesse nanoosakestesse, mille abil viiakse mittereplitseeruv RNA peremeesrakkudesse. Selle tulemusena käivitub SARS-CoV-2 S ogavalgu antigeeni transientne ekspressioon. mRNA kodeerib membraanseoselist täispikka ogavalku S, mille keskel heeliksil on kaks punktmutatsiooni. Nende kahe aminohappe mutatsioon proliiniks lukustab ogavalgu S antigeenselt eelistatud fusioonieelsesesse struktuuri. Vaktsiin kutsub esile nii neutraliseerivate antikehade kui ka rakulise immuunvastuse tekke ogavalgu antigeeni vastu, mis võivad osaleda COVID-19 vastases kaitses.

Efektiivsus

Comirnaty Original/Omicron BA.1

Vaktsiini suhteline immunogeensus üle 55-aastastel osalejatel – pärast Comirnaty Original/Omicron BA.1 tõhustusannust (neljas annus)

Uuringu 4 (alamuuring E) alarühma vaheanalüüsis said 610 üle 55-aastast täiskasvanut, kes olid saanud kolm annust Comirnaty't, tõhustusannusena (neljanda annusena) ühe järgmistest vaktsiinidest: Comirnaty (30 mikrogrammi) või Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 mikrogrammi). GMR-i ja seroloogilise vastuse määra hinnati alates 1 kuust pärast Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 mikrogrammi) tõhustusannuse manustamist kuni andmete esitamise lõppkuupäevani 16. mail 2022, mis tähendab, et tõhustusannuse manustamisjärgse jälgimise mediaanaeg oli vähemalt 1,7 kuud. Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 mikrogrammi) tõhustusannus manustati 4,7...11,5 kuud (mediaan 6,3 kuud) pärast kolmandat annust.

Analüüsi esmane eesmärk oli hinnata Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 mikrogrammi) annusega indutseeritud omikrontüve vastase immuunvastuse paremust neutraliseerivate antikehade tiitri osas ja mittehalemust seroloogilise vastuse määra osas võrreldes immuunvastusega, mille kutsus esile üle 55-aastastele varem Comirnaty'ga vaktsineeritud osalejatele neljanda annusena manustatud Comirnaty annus (30 mikrogrammi).

Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 mikrogrammi) paremus võrreldes Comirnaty'ga (30 mikrogrammi) leidis kinnitust, kuna GMR-i kahepoolse 95% CI alampiir oli > 1 (tabel 2).

Seroloogiline vastus on määratletud kui ≥ 4 -kordne suurenemine võrreldes uuringueelsete näitajatega (enne uuringuvaktsiini manustamist). Kui uuringueelne näitaja on väiksem kui LLOQ, peetakse vaktsineerimisjärgset näitajat $\geq 4 \times$ LLOQ seroloogiliseks vastuseks.

Omikroni variandile seroloogilise vastusega osalejate protsentuaalne erinevus Comirnaty Original/Omicron BA.1 rühma (71,6%) ja Comirnaty rühma (57%) vahel oli 14,6% (kahepoolne 95% CI: 4,0%; 24,9%). Seega kinnitati mittehalemust.

Tabel 2. Alamuuring E – vaktsiinirühmade võrdluse geomeetrilised keskmised – osalejad, kellel ei esinenud infektsiooni tunnuseid kuni 1 kuu jooksul pärast 4. annust – laiendatud kohort – immunogeensus alarühm – üle 55-aastased osalejad – hinnatava immunogeensusiga populatsioon

Analüüs	Vaktsiinirühm (vastavalt randomiseerimisele)	Proovivõtu ajapunkt ^a	N ^b	GMT (95% CI ^c)	GMR (95% CI ^d)
SARS-CoV-2 neutraliseerimise analüüs – Omicron BA.1 – NT50 (tiiter)	Comirnaty (30 mikrogrammi)	1 kuu	163	455,8 (365,9; 567,6)	
	või Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 mikrogrammi)	1 kuu	178	711,0 (588,3; 859,2)	1,56 (1,17; 2,08)
SARS-CoV-2 neutraliseerimise analüüs – võrdlustüvi – NT50 (tiiter)	Comirnaty (30 mikrogrammi)	1 kuu	182	5998,1 (5223,6; 6887,4)	
	Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 mikrogrammi)	1 kuu	186	5933,2 (5188,2; 6785,2)	0,99 (0,82; 1,20)

Lühendid: CI = usaldusvahemik (*confidence interval*); GMR = geomeetrilise keskmise suhe (*geometric mean ratio*); GMT = geomeetrilise keskmise tiiter (*geometric mean titer*); LLOQ = kvantifitseerimise alampiir (*lower limit of quantitation*); N-binding = SARS-CoV-2 nukleoproteiini siduv; NAAT = nukleiinhappe võimendusmeetod (*nucleic acid amplification test*); NT50 = 50% neutraliseeriv tiiter; SARS-CoV-2 = raskekujulise ägeda respiratoorse sündroomiga koroonaviirus-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*).

Märkus. Immunogeensus alarühm = 230 osalejast koosnev juhuslik valim igas vaktsiinirühmas, mis valiti laiendatud kohordist.

Märkus. Analüüsiti osalejaid, kelle kohta puudusid seroloogilised ja virooloogilised tõendid (enne 1 kuu pärast uuringuvaktsiini manustamist võetud vereproovi) SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta (st N-siduvate antikehade analüüs [seerumis] oli negatiivne uuringuvaktsiini manustamise visiidil ja 1 kuu pärast uuringuvaktsiini manustamist toimunud visiidil ning ninakaape uuringutulemused olid negatiivsed

uuringuvaktsiini manustamise visiidil ja igal plaanivälisel visiidil enne 1 kuu pärast uuringuvaktsiini manustamist võetud vereproovi) ja kes ei olnud varem COVID-19 põdenud.

- a. Uuringuplaaniga kindlaks määratud vereproovi võtmise ajad.
- b. n = osalejate arv, kellel on antud proovide võtmise ajapunktides konkreetse analüüsi kehtivad ja kindlad analüüsitulemused.
- c. GMT-d ja kahepoolsed 95% usaldusvahemikud arvatati tiitrite keskmise logaritmi ja vastavate usaldusvahemike astendamise (Student T jaotuse alusel). Analüüsitulemustele, mille väärtus jäi alla LLOQ, määrati väärtuseks $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- d. GMR-id ja kahepoolsed 95% usaldusvahemikud arvatati tiitrite logaritmidest keskmiste erinevuste (vaktsiinirühm vastavas reas – Comirnaty [30 mikrogrammi]) ja vastavate usaldusvahemike astendamise (Student T jaotuse alusel).

Comirnaty 30 mikrogrammi

Uuring 2 on mitmekeskuseline rahvusvaheline platseebokontrolliga, vaatlejale pimendatud, annust tuvastav, vaktsiinikanditaati valiv I/II/III faasi efektiivsusuuring osalejatel vanuses ≥ 12 aastat.

Randomiseerimine stratifitseeriti vanuse järgi: 12...15-aastased, 16...55-aastased või ≥ 56 -aastased, kusjuures vähemalt 40% osalejatest olid ≥ 56 -aastased. Uuringust jäeti välja immuunpuudulikkusega isikud ja COVID-19 eelneva kliinilise või mikrobioloogilise diagnoosiga isikud. Uuringusse kaasati isikud, kellel oli olemasolev stabiilne haigus (määratletud kui haigus, mis ei nõua uuringusse registreerimisele eelnenud 6 nädala jooksul ravi olulist muutmist ega haiglaravi haiguse süvenemise tõttu) ning ka teadaoleva stabiilse, inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV), C-hepatiidi viiruse (HCV) või B-hepatiidi viiruse (HVB) infektsiooniga isikud.

Efektiivsus osalejatel vanuses ≥ 16 aastat – pärast 2 annust

Uuringu 2 II/III faasis randomiseeriti 14. novembriks 2020 kogutud andmeil ligikaudu 44 000 osalejat võrdse suurusega rühmadesse saama 2 annust COVID-19 mRNA vaktsiini või platseebot.

Efektiivsusanalüüsid hõlmasid osalejaid, kes said teise annuse vaktsiini 19...42 päeva jooksul pärast esimest vaktsineerimist. Enamik (93,1%) vaktsineeritudid said teise annuse 19...23 päeva pärast 1. annust. Patsiente plaanitakse jälgida 24 kuud pärast 2. annuse manustamist ohutuse ja COVID-19 vastase efektiivsuse hindamiseks. Kliinilises uuringus osalejad pidid platseebo või COVID-19 mRNA vaktsiini saamiseks tagama, et gripivaktsiini manustamisele eelnev ja järgnev periood oleks vähemalt 14 päeva. Kliinilises uuringus osalejad pidid platseebo või COVID-19 mRNA vaktsiini saamiseks tagama, et enne uuringuandmete kogumise lõpetamist oleks vere-/plasmatoodete või immunoglobuliinide manustamisele eelnev ja järgnev periood vähemalt 60 päeva.

Esmase efektiivsuse tulemusnäitaja analüüsi populatsioon hõlmas 36 621 osalejat vanuses ≥ 12 aastat (18 242 COVID-19 mRNA vaktsiini rühmas ja 18 379 platseeborühmas), kellel ei tuvastatud tõendeid SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta 7 päeva jooksul pärast teise annuse manustamist. Lisaks hõlmas populatsioon 134 osalejat vanuses 16...17 aastat (66 COVID-19 mRNA vaktsiini rühmas ja 68 platseeborühmas) ning 1616 osalejat vanuses ≥ 75 aastat (804 COVID-19 mRNA vaktsiini rühmas ja 812 platseeborühmas).

Esmase efektiivsusanalüüsi ajaks oli osalejaid jälgitud sümptomaatilise COVID-19 suhtes COVID-19 mRNA rühmas kokku 2214 inimaastat ja platseeborühmas kokku 2222 inimaastat.

Raske COVID-19 tekkeriskiga osalejatel, sealhulgas neil, kellel oli üks või mitu kaasuvat haigust, mis suurendavad raske COVID-19 tekkeriski (nt astma, kehamassiindeks (KMI) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$, krooniline kopsuhaigus, suhkurtõbi, hüpertensioon), ei olnud vaktsiini üldises efektiivsuses olulisi kliinilisi erinevusi.

Vaktsiini efektiivsusandmed on esitatud tabelis 3.

Tabel 3. Vaktsiini efektiivsus – COVID-19 esmakordne tekkimine alates 7. päevast pärast 2. annuse saamist, vanuserühmade kaupa – osalejatel puudusid infektsioonitunnused enne 7 päeva möödumist 2. annuse manustamisest – hinnatava efektiivsusega (7 päeva) populatsioon

COVID-19 esmakordne tekkimine alates 7. päevast pärast 2. annuse saamist osalejatel, kelle kohta puudusid tõendid SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta*			
Alarühm	COVID-19 mRNA vaktsiin N ^a = 18 198 Juhud n ^{1b} Jälgimisperioodi kestus ^c (n ^{2d})	Platseebo N ^a = 18 325 Juhud n ^{1b} Jälgimisperioodi kestus ^c (n ^{2d})	Vaktsiini efektiivsuse % (95% CI) ^e
Kõik osalejad	8 2,214 (17 411)	162 2,222 (17 511)	95,0 (90,0; 97,9)
16...64-aastased	7 1,706 (13 549)	143 1,710 (13 618)	95,1 (89,6; 98,1)
≥ 65-aastased	1 0,508 (3848)	19 0,511 (3880)	94,7 (66,7; 99,9)
65...74-aastased	1 0,406 (3074)	14 0,406 (3095)	92,9 (53,1; 99,8)
≥ 75-aastased	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1; 100,0)

Märkus. Haigusjuhud kinnitati pöördtranskriptsiooni-polümeraasi ahelreaktsiooniga (*Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction*, RT-PCR) ja vähemalt ühe COVID-19-ga kooskõlas oleva sümptomiga [*Haigusjuhu määratlus: (vähemalt üks järgmistest) palavik, uus või süvenev köha, uus või süvenev düspnoe, külmavärinad, uus või süvenev lihasevalu, uus maitse- või lõhnataju kaotus, valulik kõri, diarröa või oksendamine.]

* Analüüsiiti osalejaid, kelle kohta puudusid seroloogilised ja virooloogilised tõendid (7 päeva enne viimast annust) SARS-CoV-2 infektsiooni eelneva põdemise kohta (st N-siduvate antikehade analüüs [serumis] oli 1. visiidi negatiivne ning SARS-CoV-2 1. ja 2. visiidi nukleiinhappe amplifikatsiooni meetodil (*nucleic acid amplification tests*, NAAT) [ninakaabe] tuvastamatu ning kelle NAAT-i (ninakaape) uuringutulemused olid negatiivsed igal plaanivälisel visiidi 7 päeva enne 2. annuse manustamist.

- N = konkreetsetes rühmas osalejate arv.
- n¹ = tulemusnäitajate määratlusele vastavate osalejate arv.
- Antud tulemusnäitaja kogu jälgimisaeg 1000 inimaasta kohta kõigil uuritava tulemusnäitaja riskirühma kuuluvatel osalejatel. COVID-19 haigusjuhtude loendamise periood: 7 päeva pärast 2. annuse manustamist kuni jälgimisperioodi lõpuni.
- n² = tulemusnäitaja riskirühma kuuluvate osalejate arv.
- Vaktsiini efektiivsuse kahepoolne usaldusvahemik (CI) tuletatakse Clopperi ja Pearsoni meetodil, mida kohandatakse jälgimisaja põhised. CI-d kordsuse osas ei kohandatud.

COVID-19 mRNA vaktsiini efektiivsus COVID-19 esmakordse avaldumise ärahoidmisel 2. annuse manustamisest 7 päeva möödumisel 16-aastastel ja vanematel osalejatel, kelle kohta puudusid või esinesid tõendid SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta, oli platseeboga võrreldes 94,6% (95% usaldusvahemik 89,6...97,6%).

Lisaks näitasid esmase efektiivsuse tulemusnäitaja alarühmapõhised analüüsid, et efektiivsuse punkthinnangud olid sugude, etniliste rühmade ning raske COVID-19 suure tekkeriskiga seotud kaasuvate haigustega osalejate lõikes sarnased.

Uuendatud efektiivsusanalüüsid viidi läbi täiendavate kinnitatud COVID-19 juhtudega, mis lisandusid pimendatud, platseebokontrolliga järelkontrolli käigus (efektiivsuspopulatsioonis, kuni 6 kuud pärast teise annuse manustamist).

Vaktsiini uuendatud efektiivsusandmed on esitatud tabelis 4.

Tabel 4. Vaktsiini efektiivsus – COVID-19 esmakordne tekkimine alates 7. päevast pärast 2. annuse saamist, vanuserühmade kaupa – osalejad, kelle kohta puudusid tõendid SARS-CoV-2 infektsiooni* varasema põdemise kohta enne 7 päeva möödumist 2. annuse manustamisest – hinnatava efektiivsusega (7 päeva) populatsioon platseebokontrolliga jälgimisperioodi jooksul

Alarühm	COVID-19 mRNA vaktsiin N ^a = 20 998 Juhud n1 ^b Jälgimisperioodi kestus ^c (n2 ^d)	Platseebo N ^a = 21 096 Juhud n1 ^b Jälgimisperioodi kestus ^c (n2 ^d)	Vaktsiini efektiivsuse % (95% CI ^e)
Kõik osalejad ^f	77 6,247 (20 712)	850 6,003 (20 713)	91,3 (89,0; 93,2)
16...64-aastased	70 4,859 (15 519)	710 4,654 (15 515)	90,6 (87,9; 92,7)
65-aastased ja vanemad	7 1,233 (4192)	124 1,202 (4226)	94,5 (88,3; 97,8)
65...74-aastased	6 0,994 (3350)	98 0,966 (3379)	94,1 (86,6; 97,9)
75-aastased ja vanemad	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

Märkus. Haigusjuhud kinnitati pöördtranskriptsiooni-polümeraasi ahelreaktsiooniga (RT-PCR) ja vähemalt ühe COVID-19-ga kooskõlas oleva sümptomiga (sümptomid olid muu hulgas palavik, uus või süvenev köha, uus või süvenev düspnoe, külmavärinad, uus või süvenev lihasevalu, uus maitse- või lõhnataju kaotus, valulik kõri, diarröa või oksendamine).

* Analüüsiti osalejaid, kelle kohta puudusid tõendid SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta (st N-siduvate antikehade analüüs [seerumis] oli 1. visiidiil negatiivne ning SARS-CoV-2 1. ja 2. visiidiil ninakaapega tuvastamatu) ning kelle ninakaape uuringutulemused olid negatiivsed igal plaanivälisel visiidiil enne 7 päeva möödumist 2. annuse manustamisest.

- N = konkreetsetes rühmas osalejate arv.
- n1 = tulemusnäitajate määratlusele vastavate osalejate arv.
- Antud tulemusnäitaja kogu jälgimisaeg 1000 inimaasta kohta kõigil uuritava tulemusnäitaja riskirühma kuuluvatel osalejatel. COVID-19 haigusjuhtude loendamise periood: 7 päeva pärast 2. annuse manustamist kuni jälgimisperioodi lõpuni.
- n2 = tulemusnäitaja riskirühma kuuluvate osalejate arv.
- Vaktsiini efektiivsuse kahepoolne 95% usaldusvahemik (CI) tuletatakse Clopperi ja Pearsoni meetodil, mida kohandatakse jälgimisaja põhisedelt.
- Hõlmas kinnitatud juhte 12...15-aastastel osalejatel: 0 COVID-19 mRNA vaktsiini rühmas; 16 platseeborühmas.

Uuendatud efektiivsusanalüüsis oli COVID-19 mRNA vaktsiini efektiivsus COVID-19 esmakordse avaldumise ennetamisel (hinnatuna alates 7 päeva möödumisest 2. annuse manustamisest perioodil, mil Wuhan/metsiktüüpi ja alfa variandid olid domineerivad tüved) efektiivsuspopulatsioonis osalejatel, kelle kohta puudusid või esinesid tõendid SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta, platseeboga võrreldes 91,1% (95% CI 88,8...93,0%).

Lisaks näitasid alarühma uuendatud efektiivsusanalüüsid, et efektiivsuspunktide hinnangud olid sugude, etniliste rühmade ja geograafilise asukoha ning raske COVID-19 suure tekkeriskiga seotud kaasuvate haiguste ja rasvumusega osalejate lõikes sarnased.

Efektiivsus raske COVID-19 vastu

Teiseste efektiivsuse tulemusnäitajate uuendatud efektiivsusanalüüsid kinnitasid, et COVID-19 mRNA vaktsiin aitab ennetada rasket COVID-19.

13. märtsi 2021 seisuga kohaldub vaktsiini efektiivsus raske COVID-19 vastu ainult osalejatele, kes olid või ei olnud varem SARS-CoV-2 infektsiooni põdenud (tabel 5), kuna COVID-19 juhtude arv osalejatel, kellel ei olnud varasemat SARS-CoV-2 infektsiooni, oli sama mis osalejatel, kellel oli või ei olnud varasemat SARS-CoV-2 infektsiooni (nii COVID-19 mRNA vaktsiini kui ka platseeborühmas).

Tabel 5. Vaktsiini efektiivsus – raske COVID-19 esmakordne tekkimine platseebokontrolliga jälgimisperioodi jooksul osalejatel, kes olid või ei olnud varem SARS-CoV-2 infektsiooni põdenud (USA Toidu- ja Raviameti (FDA)* andmeil), pärast 1. annuse saamist või alates 7. päevast pärast 2. annuse saamist

	COVID-19 mRNA vaktsiin Juhud n1 ^a Jälgimisperioodi kestus (n2 ^b)	Platseebo Juhud n1 ^a Jälgimisperioodi kestus (n2 ^b)	Vaktsiini efektiivsuse % (95% CI ^c)
Pärast 1. annust ^d	1 8,439 ^e (22 505)	30 8,288 ^e (22 435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 päeva pärast 2. annust ^f	1 6,522 ^g (21 649)	21 6,404 ^g (21 730)	95,3 (70,9; 99,9)

Märkus. Haigusjuhud kinnitati pöördtranskriptsiooni-polümeraasi ahelreaktsiooniga (RT-PCR) ja vähemalt ühe COVID-19-ga kooskõlas oleva sümptomiga (sümptomid olid muu hulgas palavik, uus või süvenev köha, uus või süvenev düspnoe, külmavärinad, uus või süvenev lihasevalu, uus maitse- või lõhnataju kaotus, valulik kõri, diarröa või oksendamine).

* COVID-19 põhjustatud raske haigus on FDA määratluse kohaselt kinnitatud COVID-19 ja vähemalt üks järgmistest:

- puhkeseisundis esinevad kliinilised nähud, mis viitavad raskele süsteemsele haigusele (hingamissagedus ≥ 30 hingetõmmet minutis, südame löögisagedus ≥ 125 lööki minutis, hapnikuga küllastatus ruumiõhu tingimustes ja merepinna kõrgusel $\leq 93\%$ või arteriaalse vere hapniku osarõhu ja sissehingatud hapniku fraktsiooni suhe < 300 mmHg);
- hingamispuudulikkus [määratletud kui suures koguses hapniku, mitteinvasiivse ventilatsiooni, mehaanilise ventilatsiooni või kehavälise membraanoksügenatsiooni vajadus];
- tõendid šoki tekkimise kohta (süstoolne vererõhk < 90 mmHg, diastoolne vererõhk < 60 mmHg või vasopressorite kasutamise vajadus);
- oluline äge neeru-, maksa- või neuroloogiline funktsioonihäire;
- intensiivraviosakonda viimine;
- surm.

a. n1 = tulemusnäitajate määratlusele vastavate osalejate arv.

b. n2 = tulemusnäitaja riskirühma kuuluvate osalejate arv.

c. Vaktsiini efektiivsuse kahepoolne usaldusvahemik (CI) tuletatakse Clopperi ja Pearsoni meetodil, mida kohandatakse jälgimisaja põhisel.

d. Efektiivsust hinnati 1. annuse põhjal kogu (muudetud ravikavatsusega) efektiivsuspopulatsioonis, kuhu kuulusid kõik randomiseeritud osalejad, kes said vähemalt ühe annuse uuringuvaktsiini.

e. Antud tulemusnäitaja kogu jälgimisaeg 1000 inimaasta kohta kõigil uuritava tulemusnäitaja riskirühma kuuluvatel osalejatel. COVID-19 haigusjuhtude loendamise periood: pärast 1. annuse manustamist kuni jälgimisperioodi lõpuni.

f. Efektiivsuse hindamisel tugineti hinnatava efektiivsusega (7 päeva) populatsioonil, kuhu kuulusid kõik sobivad randomiseeritud osalejad, kellele tehakse kõik randomiseeritud vaktsineerimised eelnevalt kindlaksmääratud perioodil ja kellel ei ole arsti hinnangul muid olulisi kõrvalekaldeid uuringuplaanist.

g. Antud tulemusnäitaja kogu jälgimisaeg 1000 inimaasta kohta kõigil uuritava tulemusnäitaja riskirühma kuuluvatel osalejatel. COVID-19 haigusjuhtude loendamise periood: 7 päeva pärast 2. annuse manustamist kuni jälgimisperioodi lõpuni.

Efektiivsus ja immunogeensus noorukitel vanuses 12...15 aastat – pärast 2 annust

Uuringu 2 esimeses analüüsis 12...15-aastastel (mis vastab järelkontrolli kestuse mediaanile > 2 kuud pärast 2. annust) noorukitel, kelle kohta puudusid tõendid varasema infektsiooni põdemise kohta, ei esinenud haigusjuhte 1005 vaktsiini saanud osalejal ning esines 16 juhtu 978 platseebot saanud osalejal. Efektiivsuse punkthinnang on 100% (95% usaldusvahemik 75,3; 100,0). Osalejatest, kelle kohta olid või puudusid tõendid varasema infektsiooni põdemise kohta, ei esinenud haigusjuhte 1119 vaktsiini saanud osalejal ning esines 18 juhtu 1110 platseebot saanud osalejal. Ka see näitab, et efektiivsuse punkthinnang on 100% (95% usaldusvahemik 78,1; 100,0).

Uuendatud efektiivsusanalüüsid viidi läbi täiendavate kinnitatud COVID-19 juhtudega, mis lisandusid pimendatud, platseebokontrolliga jälgimise ajal, mis vastab efektiivsuspopulatsioonis järelkontrolli kestusele kuni 6 kuud pärast 2. annust.

Uuringu 2 uuendatud efektiivsusanalüüsis 12...15-aastastel noorukitel, kelle kohta puudusid tõendid varasema infektsiooni põdemise kohta, ei esinenud haigusjuhte 1057 vaktsiini saanud osalejal ning esines 28 juhtu 1030 platseebot saanud osalejal. Perioodil, mil alfa-variant oli domineeriv tüvi, oli efektiivsuse punkthinnang 100% (95% usaldusvahemik 86,8; 100,0). Osalejatest, kelle kohta olid või puudusid tõendid varasema infektsiooni põdemise kohta, ei esinenud haigusjuhte 1119 vaktsiini saanud osalejal ning esines 30 juhtu 1109 platseebot saanud osalejal. Ka see näitab, et efektiivsuse punkthinnang on 100% (95% usaldusvahemik 87,5; 100,0).

Uuringus 2 analüüsiti SARS-CoV-2 neutraliseerivate antikehade tiitreid 1 kuu pärast 2. annust juhuslikult valitud osalejate alarühmas, kellel ei olnud seroloogilisi ega virooloogilisi tõendeid varasema SARS-CoV-2 infektsiooni kohta kuni 1 kuu pärast 2. annust, ning võrreldi 12...15-aastaste noorukite (n = 190) ravivastust 16...25-aastaste osalejate omaga (n = 170).

12...15-aastaste vanuserühma võrdluses 16...25-aastaste vanuserühmaga oli geomeetriliste keskmiste tiitrite (*geometric mean titres*, GMT) suhe 1,76 ja kahepoolne 95% CI 1,47...2,10. Seega, kuna geomeetrilise keskmise suhte [*geometric mean ratio*, GMR] kahepoolse 95% CI alumine piir oli > 0,67, täideti 1,5-kordne mittehalvemuse kriteerium.

Immunogeensus 18-aastastel ja vanematel osalejatel – pärast tõhustusannust

Comirnaty tõhustusannuse efektiivsus põhines SARS-CoV-2 vastaste 50% neutraliseerivate antikehade tiitrite (NT50) hindamisel (USA_WA1/2020) uuringus 2. Selles uuringus manustati tõhustusannus 5...8 kuud (mediaan 7 kuud) pärast teist annust. Uuringus 2, kus võrreldi 1 kuu pärast tõhustusannust ja 1 kuu pärast esmast vaktsineerimisskeemi saadud NT50 analüüsiandmeid 18...55-aastastel isikutel, kelle kohta puudusid seroloogilised või virooloogilised tõendid varasema SARS-CoV-2 infektsiooni kohta kuni 1 kuu pärast tõhustusannust, olid andmed näidanud mittehalvemust nii geomeetrilise keskmise suhte (*geometric mean ratio*, GMR) kui ka seroloogilise reaktsiooni määrade erinevuse osas. Seroloogilise vastuse saavutanuteks loeti need, kes saavutasid $NT50 \geq 4$ -kordse suurenemise võrreldes uuringueelsete näitajatega (enne esmast vaktsineerimisskeemi). Need analüüsid on kokku võetud tabelis 6.

Tabel 6. SARS-CoV-2 neutraliseerimise analüüs – NT50 (tiiter)[†] (SARS-CoV-2 USA_WA1/2020) – 1 kuu pärast tõhusust ja 1 kuu pärast esmast vaksineerimisskeemi kogutud GMT ja seroloogilise vastuse andmete võrdlus – osalejad vanuses 18...55 aastat, kelle kohta puudusid tõendid infektsiooni põdemise kohta kuni 1 kuu pärast tõhusust saamist* –tõhusust osas hinnatava immunogeensusega populatsioon[±]

Analüüs	n	1 kuu pärast tõhusust (95% CI)	1 kuu pärast esmast vaksineerimisskeemi (95% CI)	1 kuu pärast tõhusust - 1 kuu pärast esmast vaksineerimisskeemi (97,5% CI)	Mittehalvemuse eesmärk saavutatud (jah/ei)
50% neutraliseeriva tiitri geomeetiline keskmine (GMT)^b	212 ^a	2466,0 ^b (2202,6; 2760,8)	755,7 ^b (663,1; 861,2)	3,26 ^c (2,76; 3,86)	Jah ^d
Seroloogilise vastuse määr (%) 50% neutraliseeriva tiitri korral^f	200 ^e	199 ^f 99,5% (97,2%; 100,0%)	190 ^f 95,0% (91,0%; 97,6%)	4,5% ^g (1,0%; 7,9% ^h)	Jah ⁱ

Lühendid: CI = usaldusvahemik (*confidence interval*); GMR = geomeetrilise keskmise suhe (*geometric mean ratio*); GMT = geomeetrilise keskmise tiiter (*geometric mean titer*); LLOQ = kvantifitseerimise alampiir (*lower limit of quantitation*); N-binding = SARS-CoV-2 nukleoproteiini siduv; NAAT = nukleiinhappe amplifikatsiooni meetod (*nucleic acid amplification test*); NT50 = 50% neutraliseeriv tiiter; SARS-CoV-2 = raskekujulise ägeda respiratoorse sündroomiga koroonaviirus-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*).

[†] SARS-CoV-2 NT50 määramiseks kasutati SARS-CoV-2 mNeonGreeni viiruse mikroneutraliseerimise analüüsi. Analüüsis kasutatakse USA_WA1/2020 tüvest pärinevat fluorestseeruvat reporterviirust ja viiruse neutraliseerimise kinnitamiseks kasutatakse Vero rakukultuuri. Näidis-NT50 määratletakse kui vastastikune seerumilahendus, mille korral 50% viirusest neutraliseeritakse.

* Analüüsiti osalejaid, kelle kohta puudusid seroloogilised ja viroloogilised tõendid (kuni 1 kuu pärast Comirnaty tõhusust saamist) SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta (st N-siduvate antikehade analüüs [seerumis] oli negatiivne ning SARS-CoV-2 ninakaapega tuvastamatu) ning kelle ninakaape uuringutulemused olid negatiivsed igal plaanivälisel visiidil kuni 1 kuu pärast tõhusust saamist.

[±] Kõigil tingimustele vastavatel osajatel, kes olid saanud 2 annust Comirnaty't (vastavalt esmasele randomiseerimisele), kellele manustati 2. annus eelmääratletud ajavahemikus (19...42 päeva jooksul pärast 1. annuse saamist) ja kes said Comirnaty tõhusust, tuvastati pärast tõhusust vähemalt 1 kehtiv ja kindlaksmääratud immunogeensusnäitaja (sobivas ajavahemikus, st 28...42 päeva jooksul pärast tõhusust tehtud vereanalüüsi andmeil) ja neil ei olnud arsti hinnangul muid olulisi kõrvalekaldeid uuringuplaanist.

- n = osalejate arv, kellel on mõlemas proovivõtu ajapunktis tehtud, spetsiifilise ajavahemikku jäävate analüüside kehtivad ja kindlad tulemused.
- GMT-d ja kahepoolseid 95% usaldusvahemikud arvutati tiitrite keskmise logaritmi ja vastavate usaldusvahemike astendamise (Student T jaotuse alusel). Analüüsitulemustele, mille väärtus jäi alla LLOQ, määrati väärtuseks $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- GMR-id ja kahepoolseid 97,5% usaldusvahemikud arvutati analüüsi logaritmid keskmiste erinevuste ja vastavate usaldusvahemike astendamise (Student T jaotuse alusel).
- Mittehalvemuse kinnitatakse juhul, kui GMR-i kahepoolse 97,5% usaldusvahemiku alampiir on $> 0,67$ ja GMR-i punkthinnang on $\geq 0,80$.
- n = osalejate arv, kellel on uuringu alguses, 1 kuu pärast 2. annuse saamist ja 1 kuu pärast tõhusust saamist tehtud, spetsiifilise ajavahemikku jäävate analüüside kehtivad ja kindla tulemused. Neid väärtuseid kasutatakse nimetajatena osakaalu arvutamisel.
- Osalejate arv, kellel oli antud analüüsile antud annuse / proovivõtu ajapunktis seroloogiline vastus. Täpne kahepoolne usaldusvahemik, mille arvutamiseks kasutati Clopperi-Pearsoni meetodit.
- Osakaalude erinevus, mille väljendamiseks kasutati protsenti (1 kuu pärast tõhusust – 1 kuu pärast 2. annust).
- Kohandatud kahepoolne usaldusvahemik (Waldi meetodil) osakaalude erinevuse väljatoomiseks, mille väljendamiseks kasutati protsenti.
- Mittehalvemuse kinnitatakse juhul, kui osakaalude erinevuse kahepoolse 97,5% usaldusvahemiku alampiir on $> -10\%$.

Vaktsiini suhteline efektiivsus ≥ 16 -aastastel osalejatel – pärast tõhustusannust

Platseebokontrolliga tõhustusannuse uuringu 4 efektiivsuse vaheanalüüsis, mis viidi läbi ligikaudu 10 000 uuringust 2 värvatud osalejaga vanuses ≥ 16 aastat, hinnati kinnitatud COVID-19 juhte, mis tekkisid vähemalt 7 päeva pärast tõhustusannuse manustamist kuni andmete kogumise lõppkuupäevani 5. oktoobril (tõhustusannuse järelkontrolli mediaan 2,5 kuud). Tõhustusannus manustati 5...13 kuud (mediaan 11 kuud) pärast teist annust. Hinnati esmase vaktsineerimisskeemi järgselt manustatud Comirnaty tõhustusannuse efektiivsust võrreldes platseeborühmas osalenutega, kellele tehti ainult esmane vaktsineerimisskeem.

Tabelis 7 on esitatud vaktsiini suhtelise efektiivsuse andmed ≥ 16 -aastastel osalejatel, kelle kohta puudusid tõendid varasema SARS-CoV-2 infektsiooni põdemise kohta. Vaktsiini suhteline efektiivsus patsientidel, kelle kohta olid või puudusid tõendid varasema SARS-CoV-2 infektsiooni põdemise kohta, oli 94,6% (95% usaldusvahemik 88,5...97,9%), mis sarnanes neil osalejatel täheldatule, kelle kohta puudusid tõendid varasema infektsiooni põdemise kohta. Seitse päeva pärast tõhustusannuse saamist täheldatud esmase COVID-19 juhtudest 7 tekkisid Comirnaty rühmas ja 124 platseeborühmas.

Tabel 7. Vaktsiini efektiivsus – COVID-19 esmakordne tekkimine alates 7. päevast pärast tõhustusannuse saamist – ≥ 16 -aastased osalejad, kelle kohta puudusid tõendid infektsiooni põdemise kohta – hinnatava efektiivsusega populatsioon

COVID-19 esmakordne tekkimine alates 7. päevast pärast tõhustusannuse saamist osalejatel, kelle kohta puudusid tõendid SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta*			
	Comirnaty N ^a = 4695 Juhud n1 ^b Jälgimisaeg ^c (n2 ^d)	Platseebo N ^a = 4671 Juhud n1 ^b Jälgimisaeg ^c (n2 ^d)	Vaktsiini suhteline efektiivsus ^e % (95% CI ^f)
COVID-19 esmakordne tekkimine alates 7. päevast pärast tõhustusannuse saamist	6 0,823 (4659)	123 0,792 (4614)	95,3 (89,5; 98,3)

Märkus. Haigusjuhud kinnitati pöördtranskriptsiooni-polümeraasi ahelreaktsiooniga (RT-PCR) ja vähemalt ühe COVID-19-ga kooskõlas oleva sümptomiga (sümptomid olid muu hulgas palavik, uus või süvenev kõha, uus või süvenev düspnoe, külmavärinad, uus või süvenev lihasevalu, uus maitse- või lõhnataju kaotus, valulik kõri, diarröa või oksendamise).

* Analüüsiti osalejaid, kelle kohta puudusid seroloogilised ja virooloogilised tõendid (enne 7 päeva möödumist tõhustusannuse saamisest) SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta (st N-siduvate antikehade analüüs [seerumis] oli 1. visiidil negatiivne ning SARS-CoV-2 1. visiidil ninakaapega tuvastamatu ning ninakaape uuringutulemused olid negatiivsed igal plaanivälisel visiidil enne 7 päeva möödumist tõhustusannuse manustamisest).

- N = konkreetses rühmas osalejate arv.
- n1 = tulemusnäitajate määratlusele vastavate osalejate arv.
- Antud tulemusnäitaja kogu jälgimisaeg 1000 inimaasta kohta kõigil uuritava tulemusnäitaja riskirühma kuuluvatel osalejatel. COVID-19 haigusjuhtude loendamise periood: 7 päeva pärast tõhustusannuse manustamist kuni jälgimisperioodi lõpuni.
- n2 = tulemusnäitaja riskirühma kuuluvate osalejate arv.
- Vaktsiini suhteline efektiivsus Comirnaty tõhustusannuse rühmas võrreldes platseeborühmaga (tõhustusannuseta).
- Vaktsiini suhtelise efektiivsuse kahepoolne usaldusvahemik (CI) tuletatakse Clopperi ja Pearsoni meetodil, mida kohandatakse jälgimisaaja põhiselt.

Tõhustusannuse immunogeensus pärast esmast vaktsineerimist teise müügiluba omava COVID-19 vaktsiiniga

Comirnaty tõhustusannuse (30 mikrogrammi) efektiivsus isikutel, kelle esmane vaktsineerimisskeem oli lõpule viidud teise müügiluba omava COVID-19 vaktsiiniga (heteroloogne tõhustusannus), tuletatakse sõltumatu riikliku terviseinstituudi (National Institute of Health, NIH) I/II faasi avatud kliinilise uuringu (Ameerika Ühendriikides korraldatud uuring NCT04889209) immunogeensususe andmetest. Selles uuringus said täiskasvanud (vanuses 19...80 aastat), kelle esmane vaktsineerimisskeem Moderna 100 mikrogrammi kaheannuselise seeriaga (N = 51, keskmine vanus 54 \pm 17 aastat), Jansseni vaktsiini ühekordse annusega (N = 53, keskmine vanus 48 \pm 14 aastat) või Comirnaty 30 mikrogrammi kaheannuselise seeriaga (N = 50, keskmine vanus 50 \pm 18) oli lõpule viidud vähemalt 12 nädalat enne

uuringusse kaasamist ja kes ei teatanud SARS-CoV-2 infektsioonist, Comirnaty tõhususannuse (30 mikrogrammi). Comirnaty tõhususannus kutsus Jansseni, Moderna ja Comirnaty esmase vaktsineerimiskeemi järgselt esile neutraliseerivate antikehade tiitrite vastavalt 36-, 12- ja 20-kordse suurenemise.

Comirnaty heteroloogset tõhususannust hinnati ka mitmekeskuselises randomiseeritud, kontrollrühmaga II faasi uuringus CoV-BOOST (EudraCT 2021-002175-19), kus hinnati kolmanda tõhususannuse efektiivsust COVID-19 vastu. Uuringus osalenud 107 täiskasvanut (keskmine vanus 71 aastat, kvartiilidevaheline vahemik 54...77 aastat) randomiseeriti vähemalt 70 päeva pärast AstraZeneca COVID-19 vaktsiini kahe annuse saamist. Pärast AstraZeneca COVID-19 vaktsiini esmast seeriat suurenes pseudoviiruse (metsiktüüpi) neutraliseerivate antikehade tiitri (NT50) GMR-kordne muutus Comirnaty heteroloogse tõhususannuse korral (n = 95) 21,6 korda.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Comirnaty'ga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta COVID-19 ennetamises (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Ei kohaldata.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Korduvtoksilisuse, reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Üldine toksilisus

Rottidel, kellele manustati intramuskulaarselt Comirnaty't (inimesele mõeldud 3 täisannust üks kord nädalas, mille tagajärjel on kontsentratsioonid rottidel kehakaalu erinevuste tõttu suhteliselt suuremad), tekkisid süstekoha tursed ja erütem ning suurenes vere valgeliblede (sh basofiilide ja eosinofiilide) arv, mis on kooskõlas põletikulise ravivastusega; lisaks täheldati portaalhepatotsüütide vakuoliseerumist (ilma maksakahjustusteta). Kõik toimed olid pöörduvad.

Genotoksilisus/kartsinogeensus

Genotoksilisuse ega kartsinogeensusu uuringuid ei tehtud. Eeldatakse, et vaktsiini koostisosadel (lipiidid ja mRNA) ei ole genotoksilist potentsiaali.

Reproduktsioonitoksilisus

Reproduktsiooni- ja arengutoksilisust uuriti rottidega tehtud fertiilsuse ja arengutoksilisuse kombineeritud uuringus, kus emasetele rottidele manustati intramuskulaarselt Comirnaty't enne paaritumist ja tiinuse ajal (inimesele mõeldud 4 täisannust, mille tagajärjel on kontsentratsioonid rottidel kehakaalu erinevuste tõttu suhteliselt suuremad; annused manustati ajavahemikus alates 21. päevast enne paaritumist kuni 20. tiinuspäevani). SARS-CoV-2 neutraliseerivad antikehareaktsioonid tekkisid nii emasloomadel (ajavahemikus alates enne paaritumist kuni uuringu lõpuni 21. postnataalsel päeval) kui ka loodetel ja järglastel. Vaktsiiniga seotud toimeid emasloomade viljakusele, tiinusele ega embrüofetaalsele/järglaste arengule ei olnud. Vaktsiini platsentabarjääri läbimise või piimaga eritumise kohta andmed puuduvad.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

((4-hüdroksübutüül)asaandiüül)bis(heksaan-6,1-diüül)bis(2-heksüüldekanoaat) (ALC-0315)

2-[(polüetüleenglükool)-2000]-N,N-ditetradeetsüülatseetamiid (ALC-0159)

1,2-distearoüül-sn-glütsero-3-fosfokoliin (DSPC)

Kolesterool

Trometamool

Trometamoolvesinikkloriid

Sahharoos

Süstevesi

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal

Külmunud viaal

2 aastat säilitamisel temperatuuril $-90\text{ °C} \dots -60\text{ °C}$.

Vaktsiin tarnitakse külmutatult temperatuuril $-90\text{ °C} \dots -60\text{ °C}$. Külmutatud vaktsiini võib hoida pärast kättesaamist temperatuuril $-90\text{ °C} \dots -60\text{ °C}$ või $2\text{ °C} \dots 8\text{ °C}$.

Kui viaale on säilitatud külmutatult temperatuuril $-90\text{ °C} \dots -60\text{ °C}$, võib vaktsiini 10 viaaliga pakendid lasta üles sulada temperatuuril $2\text{ °C} \dots 8\text{ °C}$ 6 tunni jooksul või üksikud viaalid lasta üles sulada toatemperatuuril (kuni 30 °C) kuni 30 minutit.

Ülessulanud viaal

10 nädalat säilitamist ja transporti temperatuuril $2\text{ °C} \dots 8\text{ °C}$ 2 aastase kõlblikkusaaja jooksul.

- Pärast vaktsiini võtmist temperatuurile $2\text{ °C} \dots 8\text{ °C}$ tuleb märkida välispakendile uus kõlblikkusaeg ning selle möödumisel tuleb vaktsiin ära kasutada või hävitada. Algne kõlblikkusaeg tuleb läbi kriipsutada.
- Kui vaktsiini tarnitakse temperatuuril $2\text{ °C} \dots 8\text{ °C}$, tuleb seda hoida temperatuuril $2\text{ °C} \dots 8\text{ °C}$. Välispakendil olev kõlblikkusaeg peab olema uuendatud, et kajastada kõlblikkusaega külmkapis säilitamisel, ning algne kõlblikkusaeg peab olema läbi kriipsutatud.

Avamata viaale võib hoida enne kasutamist kuni 12 tundi temperatuuril $8\text{ °C} \dots 30\text{ °C}$.

Ülessulanud viaale võib käsitseda tavapärase valgustusega tubastes tingimustes.

Ülessulanud vaktsiini ei tohi uuesti külmutada.

Külmkapist väljavõetud vaktsiini käsitlemine erinevatel temperatuuridel

- Stabiilsusandmed näitavad, et ravim säilib avamata viaalis kuni 10 nädalat, kui seda hoitakse temperatuuril $-2\text{ °C} \dots 2\text{ °C}$ 10-nädalase säilitusaaja jooksul temperatuuril $2\text{ °C} \dots 8\text{ °C}$.
- Stabiilsusandmed näitavad, et viaali võib hoida kuni 24 tundi temperatuuril $8\text{ °C} \dots 30\text{ °C}$, sealhulgas kuni 12 tundi pärast korgi esmakordset läbistamist.

See teave on mõeldud tervishoiutöötajate juhendamiseks ainult ajutiste temperatuurikõikumiste korral.

Avatud viaal

Dispersiooni kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 12 tunni jooksul temperatuuril 2 °C...30 °C, see hõlmab kuni 6 tunni pikkust transpordiaega. Kui pakendi avamise meetod ei välista mikrobioloogilise saastatuse ohtu, tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab kasutusaegse säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida sügavkülmas temperatuuril –90 °C...–60 °C.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Säilitamise ajal tuleb vähendada valguse ligipääsu ning kaitsta otsese päikesevalguse ja ultraviolettkiirguse eest.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi ülessulamist ja esmakordset avamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

2,25 ml dispersiooni 2 ml läbipaistvas mitmeannuselises viaalis (I tüüpi klaasist), mis on suletud punnkorgi (sünteetilisest broombutüülkummist) ja kinnitatud alumiiniumümbrisega, millel on eemaldatav hall plastkate. Ühes viaalis on 6 annust, vt lõik 6.6.

Pakendi suurused: 10 viaali või 195 viaali.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kasutamiseelse käsitlemise juhend

Süstedispersiooni steriilsuse tagamiseks peab Comirnaty Original/Omicron BA.1 ettevalmistav tervishoiutöötaja järgima aseptika nõudeid.

- **Veenduge**, et viaalil oleks **hall plastkate** ja ravimi **nimetus oleks Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 mikrogrammi)/annuses süstedispersioon** (12-aastased ja vanemad).
- Kui viaalil on muu ravimi nimetus, vt vastava ravimvormi ravimi omaduste kokkuvõtet.
- Kui viaale hoitakse külmutatuna, tuleb need enne kasutamist lasta üles sulada. Külmutatud viaalid tuleb ülessulamiseks viia ruumi, mille temperatuur on 2 °C...8 °C; 10 viaaliga pakendi ülessulamine võib võtta 6 tundi. Enne kasutamist tuleb veenduda, et viaalid oleks täielikult üles sulanud.
- Pärast viaalide võtmist temperatuurile 2 °C...8 °C tuleb uuendada karbil olevat kõlblikkusaega.
- Avamata viaale võib **hoida kuni 10 nädalat temperatuuril 2 °C...8 °C**, ületamata trükitud kõlblikkusaega (EXP).
- Teise võimalusena võib üksikuid külmutatud viaale lasta üles sulada 30 minuti jooksul temperatuuril kuni 30 °C.
- Enne kasutamist võib avamata viaale hoida kuni 12 tundi temperatuuril kuni 30 °C. Ülessulanud viaale võib käsitseda tavapärase valgustusega tubastes tingimustes.

0,3 ml annuste ettevalmistamine

- Segamiseks pöörake viaale enne kasutamist ettevaatlikult 10 korda ümber. Mitte loksutada.
- Enne segamist võib ülessulanud dispersioon sisaldada valgeid kuni valkjaid läbipaistmatuid amorfseid osakesi.
- Pärast segamist peab vaktsiin olema valge kuni valkjas, ilma nähtavate osakesteta dispersioon. Kui vaktsiinis on nähtavaid osakesi või kui selle värv on muutunud, ei tohi seda kasutada.
- Järgides aseptika nõudeid puhastage viaali punnkork ühekordse antiseptilise tampooniga.
- Tõmmake viaalist 0,3 ml Comirnaty Original/Omicron BA.1.
Kuue annuse väljatõmbamiseks ühest viaalist tuleb kasutada **väikese tühimahuga süstlaid ja/või nõelu**. Süstla ja nõela kombinatsiooni tühimaht ei tohi olla suurem kui 35 mikrolitrit.

Standardsete süstalde ja nõelte kasutamise korral ei pruugi ühes viaalis olla kuuenda annuse väljatõmbamiseks piisavalt vaktsiini.

- Üks vaktsiiniannus peab olema 0,3 ml.
- Kui viaali jäänud vaktsiinist ei piisa täielikuks 0,3 ml annuseks, tuleb viaal ja järelejäänud vaktsiin hävitada.
- Märkige viaalile õige kuupäev/kellaaeg. Hävitage kasutamata vaktsiin 12 tunni möödumisel pärast esmast läbistamist.

Hävitamine

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Saksamaa
Telefon: +49 6131 9084-0
Faks: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

8. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/20/1528/006
EU/1/20/1528/007

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 21. detsember 2020
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 10. oktoober 2022

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 mikrogrammi)/annuses süstedispersioon
COVID-19 mRNA vaktsiin

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Ravim on üheannuselises või mitmeannuselises halli plastkorgiga viaalis. Enne kasutamist mitte lahjendada.

Üks üheannuseline viaal sisaldab ühte 0,3 ml annust, vt lõigud 4.2 ja 6.6.

Üks mitmeannuseline viaal (2,25 ml) sisaldab kuut 0,3 ml annust, vt lõigud 4.2 ja 6.6.

Üks annus (0,3 ml) sisaldab 15 mikrogrammi tosinameraani ja 15 mikrogrammi famtosinameraani, COVID-19 mRNA vaktsiini (modifitseeritud nukleosiidiga, lipiidsetes nanoosakestes).

Tosinameraan on üheaheelaline 5'-cap struktuuriga informatsiooni-RNA (*messenger RNA*, mRNA), toodetud *in vitro* rakuvaba transkriptsiooni teel vastavat SARS-CoV-2 (Original) viiruse ogavalku (S-valku) kodeerivalt matriits-DNA-lt. Famtosinameraan on üheaheelaline 5'-cap struktuuriga informatsiooni-RNA (*messenger RNA*, mRNA), toodetud *in vitro* rakuvaba transkriptsiooni teel vastavat SARS-CoV-2 (Omicron BA.4-5) viiruse ogavalku (S-valku) kodeerivalt matriits-DNA-lt.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstedispersioon.

Vaktsiin on valge kuni valkjas külmutatud dispersioon (pH 6,9...7,9).

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 mikrogrammi)/annuses süstedispersioon on näidustatud 12-aastaste ja vanemate isikute aktiivseks immuniseerimiseks, et ennetada SARS-CoV-2 poolt põhjustatud COVID-19.

Vaktsiini kasutamine peab toimuma kooskõlas ametlike juhenditega.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

12-aastased ja vanemad isikud

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 manustatakse ühekordse 0,3 ml intramuskulaarse süstena 12-aastastele ja vanematele isikutele, olenemata sellest, kas vaktsineeritavat on eelnevalt COVID-19 vastu vaktsineeritud või mitte (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Isikutele, keda on eelnevalt COVID-19 vastu vaksineeritud, tuleb Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 manustada vähemalt 3 kuud pärast COVID-19 vaktsiini viimase annuse saamist.

Raske immuunpuudulikkusega 12-aastased ja vanemad isikud

Isikutele, kellel on raske immuunpuudulikkus, võib manustada täiendavaid annuseid riiklike juhendite kohaselt (vt lõik 4.4).

Lapsed

Kuuekuustele ja vanematele imikutele ning alla 12-aastastele lastele on saadaval lastele mõeldud ravimvormid. Üksikasjad leiate teiste ravimvormide ravimi omaduste kokkuvõttest.

Vaktsiini ohutus ja efektiivsus imikutel vanuses < 6 kuud ei ole veel tõestatud.

Eakad

Eakatel vanuses ≥ 65 aastat ei ole vaja annust kohandada.

Manustamisviis

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 30 mikrogrammi/annuses süstedispersiooni tuleb manustada intramuskulaarselt (vt lõik 6.6). Enne kasutamist mitte lahjendada.

Eelistatud süste koht on õlavarre deltalihas.

Vaktsiini ei tohi süstida intravaskulaarselt, subkutaanselt ega intradermaalselt.

Vaktsiini ei tohi segada samas süstlas mitte ühegi teise vaktsiini ega ravimpreparaadiga.

Ettevaatusabinõud enne vaktsiini manustamist vt lõik 4.4.

Vaktsiini ülessulamise, käsitsemise ja hävitamise juhised vt lõik 6.6.

Üheannuselised viaalid

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 üheannuselised viaalid sisaldavad ühte 0,3 ml vaktsiiniannust.

- Tõmmake välja üks 0,3 ml annus Comirnaty Original/Omicron BA.4-5;
- hävitage viaal ja järelejäänud vaktsiin;
- annuse saamiseks ei tohi kokku koguda vaktsiinijääke erinevatest viaalidest.

Mitmeannuselised viaalid

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 mitmeannuselised viaalid sisaldavad kuut 0,3 ml vaktsiiniannust. 6 annuse väljatõmbamiseks ühest viaalist tuleb kasutada väikese tühimahuga süstlaid ja/või nõelu. Süstla ja nõela kombinatsiooni tühimaht ei tohi olla suurem kui 35 mikrolitrit. Standardsete süstalde ja nõelte kasutamise korral ei pruugi ühes viaalis olla kuuenda annuse väljatõmbamiseks piisavalt vaktsiini. Järgmised nõuded kohalduvad olenemata süstla ja nõela tüübist:

- üks vaktsiiniannus peab olema 0,3 ml;
- kui viaali jäänud vaktsiinist ei piisa täielikuks 0,3 ml annuseks, tuleb viaal ja järelejäänud vaktsiin hävitada;
- annuse saamiseks ei tohi kokku koguda vaktsiinijääke erinevatest viaalidest.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Üldised soovitus

Ülitundlikkus ja anafülaksia

Teatud on anafülaksia juhtudest. Vaktsiini manustamise järgselt tekkida võiva anafülaktilise reaktsiooni korral peab olema kiiresti kättesaadav asjakohane meditsiiniline abi ja järelevalve.

Vaktsineeritud tuleb pärast vaktsiini manustamist vähemalt 15 minutit hoolikalt jälgida. Neile, kellel tekkis pärast Comirnaty eelneva annuse manustamist anafülaksia, et tohi järgmist annust manustada.

Müokardiit ja perikardiit

Comirnaty'ga vaktsineerimise järel esineb müokardiidi ja perikardiidi suurenenud risk. Need seisundid võivad tekkida juba mõne päeva jooksul pärast vaktsineerimist ja on esinenud peamiselt 14 päeva jooksul pärast vaktsineerimist. Neid on täheldatud sagedamini pärast teist vaktsineerimist ja sagedamini noorematel meestel (vt lõik 4.8). Olemasolevad andmed näitavad, et enamik juhte paraneb. Mõnedel juhtudel oli vajalik intensiivravi ning on esinenud surmaga lõppenud juhte.

Tervishoiutöötajad peavad olema valvsad müokardiidi ja perikardiidi nähtude ja sümptomite suhtes. Vaktsineeritavatele (sh lapsevanematele ja hooldajatele) tuleb selgitada, et nad pöörduksid otsekohe arsti poole, kui neil tekivad pärast vaktsineerimist müokardiidile või perikardiidile viitavad sümptomid, näiteks (äge ja püsiv) rindkerevalu, raskendatud hingamine või südamepekslemine.

Tervishoiutöötajad peavad selle seisundi diagnoosimisel ja ravimisel järgima ravijuhendit ja/või konsulteerima spetsialistidega.

Ärevusega seotud reaktsioonid

Seoses vaktsineerimisprotseduuriga võivad tekkida ärevusega seotud reaktsioonid, sh vasovagaalsed reaktsioonid (sünkoop), hüperventilatsioon või stressiga seotud reaktsioonid (nt pearinglus, palpitatsioonid, südame löögisageduse kiirenemine, vererõhu muutused, paresteesia, hüpesteesia ja higistamine). Stressiga seotud reaktsioonid on ajutised ja isemööduvad. Inimestel soovitatakse pöörduda vaktsineerija poole ning paluda neil sümptomeid hinnata. Minestamise tagajärjel tekkida võivate vigastuste vältimiseks tuleb kindlasti tarvitusele võtta ettevaatusabinõud.

Kaasuvad haigused

Palavikuga kulgeva ägeda haigusega või ägeda infektsiooniga isikutel tuleb vaktsineerimine edasi lükata. Kerge infektsiooni ja/või madala palaviku korral ei pea vaktsineerimisega ootama.

Trombotsütopeenia ja hüübimishäired

Nagu teiste intramuskulaarsete süstete puhul, tuleb vaktsiini manustada ettevaatusega isikutele, kes saavad ravi antikoagulantidega või kellel on trombotsütopeenia või mis tahes hüübimishäire (nt hemofiilia), kuna neil isikutel võib pärast intramuskulaarset manustamist tekkida veritsus või verevalumid.

Immuunpuudulikkusega isikud

Immuunpuudulikkusega isikutel, sh immunosuppressantidega ravi saavatel isikutel ei ole vaktsiini efektiivsust ja ohutust hinnatud. Immuunpuudulikkusega isikutel võib Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 olla vähem efektiivne.

Kaitse kestus

Vaktsiini pakutava kaitse kestus ei ole teada, kuna seda alles piiritletakse käimasolevate kliiniliste uuringutega.

Vaktsiini efektiivsuse piirangud

Nagu kõikide vaktsiinide puhul, ei pruugi ka Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 olla efektiivne kõigil vaktsineeritudel. Täieliku kaitse tekkimiseks pärast vaktsineerimist võib kuluda kuni 7 päeva.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole uuritud.

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 manustamist koos teiste vaktsiinidega ei ole uuritud.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 kasutamise kohta raseduse ajal andmed veel puuduvad.

Samas, suur hulk vaatlusandmeid rasedate kohta, keda vaktsineeriti algselt heakskiidetud Comirnaty vaktsiiniga raseduse teisel ja kolmandal trimestril, ei ole näidanud ebasoodsa lõpptulemusega raseduste sagenemist. Ehkki andmed raseduse lõpptulemuste kohta pärast vaktsineerimist esimesel trimestril on hetkel piiratud, ei ole täheldatud raseduse katkemise riski suurenemist. Loomkatsed ei näita otsest ega kaudset kahjulikku toimet rasedusele, embrüofetaalsele arengule, sünnitusele ega postnataalsele arengule (vt lõik 5.3). Teiste vaktsiinivariantide kohta saadaolevate andmete põhjal võib Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 kasutada raseduse ajal.

Imetamine

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 kasutamise kohta imetamise ajal andmed veel puuduvad.

Samas, kuna vaktsiini süsteemne toime imetaval naisel on ebaoluline, siis toimet rinnaga toidetavale vastsündinule/imikule ei ole oodata. Pärast algselt heakskiidetud Comirnaty vaktsiiniga vaktsineerimist rinnaga toitvate naiste vaatlusandmed ei ole näidanud kõrvaltoimete riski rinnaga toidetavatele vastsündinutele/imikutele. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 võib kasutada imetamise ajal.

Fertiilsus

Loomkatsed ei näita otsest ega kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Samas võivad mõned lõigus 4.8 mainitud kõrvaltoimed ajutiselt mõjutada teie autojuhtimise või masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 ohutusandmed on tuletatud Comirnaty ja omikrontüve suhtes kohandatud vaktsiinide ohutusandmetest.

Comirnaty 30 mikrogrammi

Osalejad vanuses ≥ 16 aastat – pärast 2 annust

Uuringus 2 manustati kokku 22 026 osalejale vanuses ≥ 16 aastat vähemalt 1 annus Comirnaty't ja kokku 22 021 osalejale vanuses ≥ 16 aastat manustati platseebot (sh noorukid vanuses 16...17 aastat, kellest 138-le manustati vaktsiini ja 145-le platseebot). Kokku 20 519 osalejale vanuses ≥ 16 aastat manustati 2 annust Comirnaty't.

Uuringu 2 andmete analüüsimise ajaks (platseebokontrolliga pimendatud jälgimisperioodi (kuni osalejate pimemenetluse lõpetamise kuupäevadeni) andmete kogumise lõppkuupäev oli 13. märts 2021) oli ≥ 4 kuud pärast teise annuse manustamist kokku jälgitud 25 651 (58,2%) osalejat (13 031 Comirnaty rühmas ja 12 620 platseeborühmas) vanuses ≥ 16 aastat. Hinnati kokku 15 111 (7704 Comirnaty rühmas ja 7407 platseeborühmas) 16...55-aastast osalejat ja kokku 10 540 (5327 Comirnaty rühmas ja 5213 platseeborühmas) ≥ 56 -aastast osalejat.

Kõige sagedasemad kõrvaltoimed 16-aastastel ja vanematel osalejatel, kes said 2 annust, olid valu süstekohas ($> 80\%$), väsimus ($> 60\%$), peavalu ($> 50\%$), müalgia ($> 40\%$), külmavärinad ($> 30\%$), artralgia ($> 20\%$) ning pürektsia ja turse süstekohas ($> 10\%$); kõrvaltoimed olid üldjuhul kerge või mõõduka intensiivsusega ja taandusid mõne päeva jooksul pärast vaksineerimist. Kõrgema vanuse korral vähenes veidi kõrvaltoimete esinemissagedus.

Viiesaja neljakümne viie ≥ 16 -aastase, Comirnaty't saava, uuringueelselt SARS-CoV-2 suhtes seropositiivse osaleja ohutusprofiil sarnanes üldpopulatsiooni omaga.

Noorukid vanuses 12...15 aastat – pärast 2 annust

Uuringu 2 pikaajalise ohutuskontrolli analüüsis osales 2260 noorukit (1131 Comirnaty rühmas ja 1129 platseebo rühmas) vanuses 12...15 aastat. Neist 1559 noorukit (786 Comirnaty rühmas ja 773 platseebo rühmas) on jälgitud ≥ 4 kuud pärast Comirnaty teise annuse manustamist.

Comirnaty üldine ohutusprofiil 12...15-aastastel noorukitel sarnanes ≥ 16 -aastaste osalejate omaga. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed 12...15-aastastel noorukitel, kes said 2 annust, olid valu süstekohas ($> 90\%$), väsimus ja peavalu ($> 70\%$), müalgia ja külmavärinad ($> 40\%$), artralgia ja pürektsia ($> 20\%$).

Osalejad vanuses ≥ 12 aastat – pärast tõhustusannust

Uuringu 2 II/III faasi alarühmas osalejatele (306 täiskasvanut vanuses 18...55 aastat, kes olid saanud Comirnaty esmase 2-annuselise vaksineerimisskeemi) manustati ligikaudu 6 kuud (vahemikus 4,8...8,0 kuud) pärast 2. annuse saamist Comirnaty tõhustusannus. Üldiselt oli tõhustusannuse saanud osalejate järelkontrolli mediaanne kestus 8,3 kuud (vahemikus 1,1...8,5 kuud) ja 301 osalejat jälgiti ≥ 6 kuud pärast tõhustusannuse saamist kuni andmete kogumise lõppkuupäevani (22. november 2021).

Tõhustusannuse üldine ohutusprofiil oli sarnane 2 annuse manustamise järgselt täheldatuga. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed 18...55-aastastel osalejatel olid valu süstekohas ($> 80\%$), väsimus ($> 60\%$), peavalu ($> 40\%$), müalgia ($> 30\%$), külmavärinad ja artralgia ($> 20\%$).

Platseebokontrolliga tõhustusannuse uuringus 4 manustati uuringust 2 värvatud ≥ 16 -aastastele osalejatele vähemalt 6 kuud pärast Comirnaty teist annust Comirnaty tõhustusannus (5081 osalejat) või platseebo (5 044 osalejat). Üldiselt oli tõhustusannuse saanud osalejate järelkontrolli mediaanne kestus 2,8 kuud (vahemikus 0,3...7,5 kuud) pärast tõhustusannuse manustamist pimendatud, platseebokontrolliga järelkontrolli perioodil kuni andmete kogumise lõppkuupäevani (8. veebruar 2022). Neist 1281 osalejat (895 Comirnaty rühmas ja 386 platseeborühmas) jälgiti ≥ 4 kuud pärast Comirnaty tõhustusannuse saamist. Comirnaty uusi kõrvaltoimeid ei tuvastatud.

Uuringu 2 II/III faasi alarühmas osalejatele (825 noorukit vanuses 12...15 aastat, kes olid saanud Comirnaty esmase 2-annuselise vaksineerimisskeemi) manustati ligikaudu 11,2 kuud (vahemikus 6,3...20,1 kuud) pärast 2. annuse saamist Comirnaty tõhustusannus. Üldiselt oli tõhustusannuse saanud osalejate järelkontrolli mediaanne kestus 9,5 kuud (vahemikus 1,5...10,7 kuud) kuni andmete kogumise lõppkuupäevani (3. november 2022). Comirnaty uusi kõrvaltoimeid ei tuvastatud.

Tõhustusannus pärast esmast vaksineerimist teise müügiluba omava COVID-19 vaktsiiniga

Viies sõltumatus uuringus Comirnaty tõhustusannuse kasutamise kohta isikutel, kelle esmane vaksineerimisskeem oli lõpule viidud teise müügiluba omava COVID-19 vaktsiiniga (heteroloogne tõhustusannus), uusi ohutusprobleeme ei tuvastatud (vt lõik 5.1).

Omikrontüve suhtes kohandatud Comirnaty

12-aastased ja vanemad osalejad – pärast Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tõhustusannust (neljandat annust)

Uuringu 5 (II/III faas) alarühmas said 107 osalejat vanuses 12...17 aastat, 313 osalejat vanuses 18...55 aastat ja 306 osalejat vanuses 56 aastat ja vanemad, kes olid eelnevalt saanud 3 Comirnaty annust, 5,4...16,9 kuud pärast 3. annuse saamist Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 mikrogrammi) tõhustusannuse (neljanda annuse). Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tõhustusannuse (neljanda annuse) saanud osalejate jälgimise mediaanaeg oli vähemalt 1,5 kuud.

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tõhustusannuse (neljanda annuse) üldine ohutusprofiil oli sarnane sellele, mida täheldati pärast kolmandat annust. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed 12-aastastel ja vanematel osalejatel olid valu süstekohas (> 60%), väsimus (> 50%), peavalu (> 40%), müalgia (> 20%), külmavärinad (> 10%) ja artralgia (> 10%).

Comirnaty ja Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 kliinilistes uuringutes ja Comirnaty turuletulekujärgsete kogemuste käigus ≥ 12-aastastel isikutel täheldatud kõrvaltoimete tabel

Kliiniliste uuringute käigus täheldatud kõrvaltoimed on loetletud allpool, vastavalt järgmistele esinemissageduse kategooriatele: väga sage (≥ 1/10); sage (≥ 1/100 kuni < 1/10); aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100); harv (≥ 1/10 000 kuni < 1/1000); väga harv (< 1/10 000), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 1. Comirnaty ja Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 kliiniliste uuringute ja Comirnaty turuletulekujärgsete kogemuste käigus ≥ 12-aastastel isikutel esinenud kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoimed
Vere ja lümfisüsteemi häired	Sage	Lümphadenopaatia ^a
Immuunsüsteemi häired	Aeg-ajalt	Ülitundlikkus-reaktsioonid (nt lööve, sügelus, urtikaaria ^b , angioödeem ^b)
	Teadmata	Anafülaksia
Ainevahetus- ja toitumishäired	Aeg-ajalt	Söögiisu vähenemine
Psühhiaatrilised häired	Aeg-ajalt	Unetus
Närvisüsteemi häired	Väga sage	Peavalu
	Aeg-ajalt	Pearinglus ^d , letargia
	Harv	Äge perifeerne näonärvihaigus ^c
	Teadmata	Paresteesia ^d , hüpesteesia ^d
Südame häired	Väga harv	Müokardiit ^d , perikardiit ^d
Seedetrakti häired	Väga sage	Kõhulahtisus ^d
	Sage	Iiveldus, oksendamise ^d
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Aeg-ajalt	Hüperhidroos, öine higistamine
	Teadmata	Multiformne erüteem ^d
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Väga sage	Artralgia, müalgia
	Aeg-ajalt	Valu jäsemetes ^c
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Teadmata	Vererohke menstruatsioon ^h
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage	Valu süstekohas, väsimus, külmavärinad, pürekia ^f , turse süstekohas
	Sage	Punetus süstekohas
	Aeg-ajalt	Asteenia, halb enesetunne, sügelus süstekohas
	Teadmata	Vaktsineeritud jäseme ulatuslik turse ^d , näo turse ^g

a. 5-aastastel ja vanematel osalejatel teatati lümfadenopaatiaist sagedamini pärast tõhustusannust (≤ 2,8%) kui pärast esmase vaktsineerimiskohaga annuseid (≤ 0,9%).

b. Urtikaaria ja angioödeemi esinemissagedus oli harv.

c. Kliinilise uuringu ohutusalase jälgimisperioodi jooksul seisuga 14. november 2020 teatas neli osalejat COVID-19 mRNA vaktsiini rühmas ägedast perifeerselt näonärvihaigusest. Näonärvihaigus tekkis

37. päeval pärast 1. annuse saamist (osaleja ei saanud 2. annust) ning 3., 9. ja 48. päeval pärast 2. annuse saamist. Platseeborühmas ägeda perifeerse näonärvihaiguse (ehk paralüüsi) juhtudest ei teatatud.
- d. Kõrvaltoime tuvastati turuletulekujärgselt.
 - e. Kohaldub vaksineeritud käsivarrele.
 - f. Teise annuse manustamise järgselt oli pürekia esinemissagedus suurem kui pärast esimese annuse manustamist.
 - g. Müügiloo andmise järel on teatatud näo tursest vaktsiini saanud isikutel, kellel on anamneesis dermatoloogiliste täiteainete süsted.
 - h. Enamik juhte näis olevat kerged ja ajutised.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Müokardiit ja perikardiit

Müokardiidi suurenenud risk pärast Comirnaty'ga vaksineerimist on suurim noorematel meestel (vt lõik 4.4).

Kahes suures Euroopa farmakoepidemioloogilises uuringus hinnati pärast Comirnaty teist annust täiendavat riski noorematel meestel. Ühes uuringus tõendati, et 7 päeva pärast teist annust esines 12...29-aastastel meestel ligikaudu 0,265 (95% usaldusvahemik: 0,255...0,275) täiendavat müokardiidijuhtu 10 000 isiku kohta võrreldes isikutega, kes ei saanud vaktsiini. Teises uuringus esines 16...24-aastastel meestel 28 päeva pärast teist annust 0,56 (95% usaldusvahemik: 0,37...0,74) täiendavat müokardiidijuhtu 10 000 isiku kohta võrreldes isikutega, kes ei saanud vaktsiini.

Piiratud andmed näitavad, et müokardiidi ja perikardiidi tekkerisk pärast Comirnaty'ga vaksineerimist näib lastel vanuses 5...11 aastat olevat väiksem kui 12...17-aastastel.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigest võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu ja lisada partii number, kui see on saadaval.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise andmed on saadaval kliinilises uuringus osalenud 52 uuritava kohta, kellele manustati lahendusvea tõttu 58 mikrogrammi Comirnaty't. Vaktsiini saajad ei teatanud reaktogeensuse ega kõrvaltoimete esinemissageduse suurenemisest.

Üleannustamise korral on soovitatav jälgida elulisi funktsioone ja vajaduse korral alustada sümptomaatilist ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: vaktsiinid, viraalsed vaktsiinid; ATC-kood: J07BN01

Toimemehhanism

Comirnaty sisaldab modifitseeritud nukleosiidiga mRNA-d, mis on pakitud lipiidsetesse nanoosakestesse, mille abil viiakse mittereplikseeruv RNA peremeesrakkudesse. Selle tulemusena käivitub SARS-CoV-2 S ogavalgu antigeeni transientne ekspressioon. mRNA kodeerib membraanseoselist täispikka ogavalku S, mille kesksel heeliksil on kaks punktmuutatsiooni. Nende kahe aminohappe muutatsioon proliiniks lukustab ogavalgu S antigeenselt eelistatud fusioonieelsesse struktuuri. Vaktsiin kutsus esile nii neutraliseerivate antikehade kui ka rakulise immuunvastuse tekke ogavalgu antigeeni vastu, mis võivad osaleda COVID-19 vastases kaitses.

Efektiivsus

Omikrontüve suhtes kohandatud Comirnaty

Immunogeensus 12-aastastel ja vanematel osalejatel – pärast tõhusustannust (neljandat annust)

Uuringu 5 alarühmas said 105 osalejat vanuses 12...17 aastat, 297 osalejat vanuses 18...55 aastat ja 286 osalejat vanuses 56 aastat ja vanemad, kes olid eelnevalt läbinud Comirnaty 2-annuselise esmase vaktsineerimisskeemi ja saanud tõhusustannuse, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tõhusustannuse (neljanda annuse). 12...17-aastastest, 18...55-aastastest ning 56-aastastest ja vanematest osalejatest vastavalt 75,2%, 71,7% ja 61,5% olid uuringueelselt SARS-CoV-2 suhtes seropositiivsed.

Omicron BA.4-5 ja võrdlustüvede vastaste 50% neutraliseerivate antikehade tiitrite (NT50) analüüsiandmed 56-aastastel ja vanematel osalejatel, kes said uuringus 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tõhusustannuse (neljanda annuse), võrreldes uuringu 4 alarühmas osalejatega, kes said Comirnaty tõhusustannuse (neljanda annuse), näitasid omikrontüve BA.4-5 vastase reaktsiooni osas Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 paremust võrreldes Comirnaty'ga geomeetrilise keskmise suhte (*geometric mean ratio*, GMR) osas ja mittehalvemust seroloogilise vastuse määrade erinevuse osas ning võrdlustüve vastase immuunvastuse mittehalvemust GMR-i põhjal (tabel 2).

Omicron BA.4/BA.5 vastase NT50 analüüsiandmed 18...55-aastastel osalejatel võrreldes 56-aastaste ja vanemate osalejatega, kes said uuringus 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tõhusustannuse (neljanda annuse), näitasid 18...55-aastaste ja 56-aastaste ja vanemate osalejate võrdluses mittehalvemust nii GMR-i kui ka seroloogilise vastuse määrade erinevuse osas (tabel 2).

Uuringus hinnati ka Omicron BA.4-5 SARS-CoV-2 ja võrdlustüvede vastase NT50 sisaldust enne vaktsineerimist ja 1 kuu pärast vaktsineerimist osalejatel, kes said tõhusustannuse (neljanda annuse) (tabel 3).

Tabel 2. SARS-CoV-2 GMT-d (NT50) ja seroloogilise vastusega osalejate protsentuaalne erinevus 1 kuu pärast vaktsineerimisskeemi – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 uuringust 5 ja Comirnaty uuringu 4 alarühmast – osalejad, kelle kohta olid või puudusid tõendid SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta – hinnatava immunogeensusiga populatsioon

SARS-CoV-2 GMT-d (NT50) 1 kuu pärast vaktsineerimisskeemi								
SARS-CoV-2 neutraliseerimise analüüs	Uuring 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Uuringu 4 alarühm Comirnaty		Vanuserühmade võrdlus	Vaktsiini- rühmade võrdlus
	18...55-aastased		56-aastased ja vanemad		56-aastased ja vanemad			
	n ^a	GMT ^c (95% CI ^c)	n ^a	GMT ^b (95% CI ^b)	n ^a	GMT ^b (95% CI ^b)	GMR ^c (95% CI ^c)	GMR ^c (95% CI ^c)
Omicron BA.4-5 – NT50 (tiiter) ^d	297	4455,9 (3851,7; 5154,8)	284	4158,1 (3554,8; 4863,8)	282	938,9 (802,3; 1098,8)	0,98 (0,83; 1,16) ^e	2,91 (2,45; 3,44) ^f
Võrdlustüvi – NT50 (tiiter) ^d	-	-	286	16 250,1 (14 499,2; 18 212,4)	289	10 415,5 (9366,7; 11 581,8)	-	1,38 (1,22; 1,56) ^g
Seroloogilise vastusega osalejate osakaalude erinevus 1 kuu pärast vaktsineerimisskeemi								

	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Uuringu 4 alarühm Comirnaty		Vanuserühmade võrdlus	Vaktsiini- rühmade võrdlus ≥ 56-aastased
	18...55-aastased		56-aastased ja vanemad		56-aastased ja vanemad		Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 18...55-aastased / ≥ 56-aastased	Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5/ Comirnaty
SARS-CoV-2 neutraliseerimise analüüs	N ^h	n ⁱ (%) (95% CI ^k)	N ^h	n ⁱ (%) (95% CI ^k)	N ^h	n ⁱ (%) (95% CI ^l)	Erinevus ^k (95% CI ^l)	Erinevus ^k (95% CI ^l)
Omicron BA.4-5 – NT50 (tiiter) ^d	294	180 (61,2) (55,4; 66,8)	282	188 (66,7) (60,8; 72,1)	273	127 (46,5) (40,5; 52,6)	-3,03 (-9,68; 3,63) ^m	26,77 (19,59; 33,95) ⁿ

Lühendid: CI = usaldusvahemik (*confidence interval*); GMR = geomeetrilise keskmise suhe (*geometric mean ratio*); GMT = geomeetrilise keskmise tiiter (*geometric mean titre*); LLOQ = kvantifitseerimise alampiir (*lower limit of quantitation*); LS = vähimruut (*least square*); NT50 = 50% neutraliseeriv tiiter; SARS-CoV-2 = raskekujulise ägeda respiratoorse sündroomiga koroonaviirus-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*).

Märkus. Seroloogiline vastus on määratletud kui ≥ 4-kordne suurenemine võrreldes uuringueelsete näitajatega. Kui uuringueelne näitaja on väiksem kui LLOQ, peetakse vaktsineerimisjärgset analüüsitulemust ≥ 4 × LLOQ seroloogiliseks vastuseks.

- b. n = osalejate arv, kellel on antud proovide võtmise ajapunktides konkreetse analüüsi kehtivad ja kindlad analüüsitulemused.
- b. GMT-d ja kahepoolseid 95% usaldusvahemikud arvutati tiitrite keskmise logaritmi ja vastavate usaldusvahemike astendamise (Student T jaotuse alusel). Analüüsitulemustele, mille väärtus jäi alla LLOQ, määrati väärtuseks 0,5 × LLOQ.

GMR-id ja kahepoolseid 95% usaldusvahemikud arvutati LS-i keskmiste erinevuste ja vastavate usaldusvahemike astendamise, võttes aluseks logaritmiliselt teisendatud neutraliseerivate tiitrite analüüsi, kasutades uuringueelset neutraliseeriva tiitrit (logaritmiline skaala) ja vaktsiinirühmal või vanuserühmal põhinevat lineaarset regressioonimudelit.

- d. SARS-CoV-2 NT50 määramiseks kasutati valideeritud 384 süvendiga analüüsiplatvormi (originaaltüvi [2020. aasta jaanuaris isoleeritud USA-WA1/2020] ja Omicron B.1.1.529 alamvariant BA.4/BA.5).
- e. Mittehalvumus kinnitatakse juhul, kui GMR-i kahepoolse 95% usaldusvahemiku alampiir on > 0,67.
- f. Paremus kinnitatakse juhul, kui GMR-i kahepoolse 95% usaldusvahemiku alampiir on > 1.
- g. Mittehalvumus kinnitatakse juhul, kui GMR-i kahepoolse 95% usaldusvahemiku alampiir on > 0,67 ja GMR-i punkthinnang on ≥ 0,8.
- h. N = osalejate arv, kellel on nii vaktsineerimiseelses ajapunktis kui ka antud proovivõtu ajapunktis tehtud spetsiifiliste analüüside kehtivad ja kindlaksmääratud tulemused. Seda väärtust kasutatakse nimetajana osakaalu arvutamisel.
- f. n = osalejate arv, kellel oli antud analüüsile antud proovivõtu ajapunktis seroloogiline vastus.
- j. Täpne kahepoolne usaldusvahemik, mille arvutamiseks kasutati Clopperi-Pearsoni meetodit.
- k. Osakaalude erinevus, mille väljendamiseks kasutati protsenti.
- l. Miettineni ja Nurmineni meetodil põhinev kahepoolne usaldusvahemik stratifitseeritud osakaalude erinevuse väljatoomiseks uuringueelse neutraliseeriva tiitri kategooria järgi (< mediaan, ≥ mediaan). Uuringueelsete neutraliseerivate tiitrite mediaan arvutati kahe võrdlusrühma koond andmete põhjal.
- m. Mittehalvumus kinnitatakse juhul, kui seroloogilise vastusega osalejate osakaalude erinevuse kahepoolse 95% usaldusvahemiku alampiir on > -10%.
- n. Mittehalvumus kinnitatakse juhul, kui seroloogilise vastusega osalejate osakaalude erinevuse kahepoolse 95% usaldusvahemiku alampiir on > -5%.

Tabel 3. Geomeetrilised keskmised tiitrid – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 alarühmad uuringus 5 – enne ja 1 kuu pärast tõhustusannuse (neljanda annuse) manustamist – 12-aastased ja vanemad osalejad, kelle kohta olid või puudusid tõendid infektsiooni varasema põdemise kohta – hinnatava immunogeensusega populatsioon

SARS-CoV-2 neutraliseerimise analüüs	Proovivõtu ajapunkt ^a	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5					
		12...17-aastased		18...55-aastased		56-aastased ja vanemad	
		n ^b	GMT ^c (95% CI ^c)	n ^b	GMT ^c (95% CI ^c)	n ^b	GMT ^c (95% CI ^c)
Omicron BA.4-5 – NT50 (tiiter) ^d	Enne vaksineerimist	104	1105,8 (835,1; 1464,3)	294	569,6 (471,4; 688,2)	284	458,2 (365,2; 574,8)
	1 kuu	105	8212,8 (6807,3; 9908,7)	297	4455,9 (3851,7; 5154,8)	284	4158,1 (3554,8; 4863,8)
Võrdlustivi – NT50 (tiiter) ^d	Enne vaksineerimist	105	6863,3 (5587,8; 8430,1)	296	4017,3 (3430,7; 4704,1)	284	3690,6 (3082,2; 4419,0)
	1 kuu	105	23 641,3 (20 473,1; 27 299,8)	296	16 323,3 (14 686,5; 18 142,6)	286	16 250,1 (14 686,5; 18 142,6)

Lühendid: CI = usaldusvahemik (*confidence interval*); GMT = geomeetrilise keskmise tiiter (*geometric mean titre*); LLOQ = kvantifitseerimise alampiir (*lower limit of quantitation*); NT50 = 50% neutraliseeriv tiiter; SARS-CoV-2 = raskekujulise ägeda respiratoorse sündroomiga koroonaviirus-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*).

- Uuringuplaaniga kindlaks määratud vereproovi võtmise ajad.
- n = osalejate arv, kellel on antud proovide võtmise ajapunktides konkreetse analüüsi jaoks kehtivad ja kindlad analüüsitulemused.
- GMT-d ja kahepoolsed 95% usaldusvahemikud arutati tiitrite keskmise logaritmi ja vastavate usaldusvahemike astendamise (Student T jaotuse alusel). Analüüsitulemustele, mille väärtus jäi alla LLOQ, määrati väärtuseks $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- SARS-CoV-2 NT50 määramiseks kasutati valideeritud 384 süvendiga analüüsiplatvormi (originaaltüvi [2020. aasta jaanuaris isoleeritud USA-WA1/2020] ja Omicron B.1.1.529 alamvariant BA.4-5).

Comirnaty 30 mikrogrammi

Uuring 2 on mitmekeskuseline rahvusvaheline platseebokontrolliga, vaatlejale pimendatud, annust tuvastav, vaktsiinikanditaati valiv I/II/III faasi efektiivsusuuring osalejatel vanuses ≥ 12 aastat. Randomiseerimine stratifitseeriti vanuse järgi: 12...15-aastased, 16...55-aastased või ≥ 56 -aastased, kusjuures vähemalt 40% osalejatest olid ≥ 56 -aastased. Uuringust jäeti välja immuunpuudulikkusega isikud ja COVID-19 eelneva kliinilise või mikrobioloogilise diagnoosiga isikud. Uuringusse kaasati isikud, kellel oli olemasolev stabiilne haigus (määratletud kui haigus, mis ei nõua uuringusse registreerimisele eelnenud 6 nädala jooksul ravi olulist muutmist ega haiglaravi haiguse süvenemise tõttu) ning ka teadaoleva stabiilse, inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV), C-hepatiidi viiruse (HCV) või B-hepatiidi viiruse (HVB) infektsiooniga isikud.

Efektiivsus osalejatel vanuses ≥ 16 aastat – pärast 2 annust

Uuringu 2 II/III faasis randomiseeriti 14. novembriks 2020 kogutud andmeil ligikaudu 44 000 osalejat võrdse suurusega rühmadesse saama 2 annust algselt heakskiidetud COVID-19 mRNA vaktsiini või platseebot. Efektiivsusanalüüsid hõlmasid osalejaid, kes said teise annuse vaktsiini 19...42 päeva jooksul pärast esimest vaksineerimist. Enamik (93,1%) vaksineeritudid said teise annuse 19...23 päeva pärast 1. annust. Patsiente plaanitakse jälgida 24 kuud pärast 2. annuse manustamist ohutuse ja COVID-19 vastase efektiivsuse hindamiseks. Kliinilises uuringus osalejad pidid platseebo või COVID-19 mRNA vaktsiini saamiseks tagama, et gripivaktsiini manustamisele eelnev ja järgnev periood oleks vähemalt 14 päeva. Kliinilises uuringus osalejad pidid platseebo või COVID-19 mRNA vaktsiini saamiseks tagama, et enne uuringuandmete kogumise lõpetamist oleks vere-/plasmatoodete või immunoglobuliinide manustamisele eelnev ja järgnev periood vähemalt 60 päeva.

Esmase efektiivsuse tulemusnäitaja analüüsi populatsioon hõlmas 36 621 osalejat vanuses ≥ 12 aastat (18 242 COVID-19 mRNA vaktsiini rühmas ja 18 379 platseeborühmas), kellel ei tuvastatud tõendeid

SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta 7 päeva jooksul pärast teise annuse manustamist. Lisaks hõlmas populatsioon 134 osalejat vanuses 16...17 aastat (66 COVID-19 mRNA vaktsiini rühmas ja 68 platseeborühmas) ning 1616 osalejat vanuses ≥ 75 aastat (804 COVID-19 mRNA vaktsiini rühmas ja 812 platseeborühmas).

Esmase efektiivsusanalüüsi ajaks oli osalejaid jälgitud sümptomaatilise COVID-19 suhtes COVID-19 mRNA rühmas kokku 2214 inimaastat ja platseeborühmas kokku 2222 inimaastat.

Raske COVID-19 tekkeriskiga osalejatel, sealhulgas neil, kellel oli üks või mitu kaasuvat haigust, mis suurendavad raske COVID-19 tekkeriski (nt astma, kehamassiindeks (KMI) ≥ 30 kg/m², krooniline kopsuhaigus, suhkurtõbi, hüpertensioon), ei olnud vaktsiini üldises efektiivsuses olulisi kliinilisi erinevusi.

Vaktsiini efektiivsusandmed on esitatud tabelis 4.

Tabel 4. Vaktsiini efektiivsus – COVID-19 esmakordne tekkimine alates 7. päevast pärast 2. annuse saamist, vanuserühmade kaupa – osalejatel puudusid infektsioonitunnused enne 7 päeva möödumist 2. annuse manustamisest – hinnatava efektiivsusega (7 päeva) populatsioon

COVID-19 esmakordne tekkimine alates 7. päevast pärast 2. annuse saamist osalejatel, kelle kohta puudusid tõendid SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta*			
Alarühm	COVID-19 mRNA vaktsiin N ^a = 18 198 Juhud n ^{1b} Jälgimisperioodi kestus ^c (n ^{2d})	Platseebo N ^a = 18 325 Juhud n ^{1b} Jälgimisperioodi kestus ^c (n ^{2d})	Vaktsiini efektiivsuse % (95% CI) ^e
Kõik osalejad	8 2,214 (17 411)	162 2,222 (17 511)	95,0 (90,0; 97,9)
16...64-aastased	7 1,706 (13 549)	143 1,710 (13 618)	95,1 (89,6; 98,1)
≥ 65 -aastased	1 0,508 (3848)	19 0,511 (3880)	94,7 (66,7; 99,9)
65...74-aastased	1 0,406 (3074)	14 0,406 (3095)	92,9 (53,1; 99,8)
≥ 75 -aastased	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1; 100,0)

Märkus. Haigusjuhud kinnitati pöördtranskriptsiooni-polümeraasi ahelreaktsiooniga (*Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction*, RT-PCR) ja vähemalt ühe COVID-19-ga kooskõlas oleva sümptomiga [*Haigusjuhu määratlus: (vähemalt üks järgmistest) palavik, uus või süvenev köha, uus või süvenev düspnoe, külmavärinad, uus või süvenev lihasevalu, uus maitse- või lõhnataju kaotus, valulik kõri, diarröa või oksendamine.]

* Analüüsi osalejaid, kelle kohta puudusid seroloogilised ja virooloogilised tõendid (7 päeva enne viimast annust) SARS-CoV-2 infektsiooni eelneva põdemise kohta (st N-siduvate antikehade analüüs [seerumis] oli 1. visiidi negatiivne ning SARS-CoV-2 1. ja 2. visiidi nukleiinhappe amplifikatsiooni meetodil (*nucleic acid amplification tests*, NAAT) [ninakaabe] tuvastamatu) ning kelle NAAT-i (ninakaape) uuringutulemused olid negatiivsed igal plaanivälisel visiidi 7 päeva enne 2. annuse manustamist.

- N = konkreetses rühmas osalejate arv.
- n¹ = tulemusnäitajate määratlusele vastavate osalejate arv.
- Antud tulemusnäitaja kogu jälgimisaeg 1000 inimaasta kohta kõigil uuritava tulemusnäitaja riskirühma kuuluvatel osalejatel. COVID-19 haigusjuhtude loendamise periood: 7 päeva pärast 2. annuse manustamist kuni jälgimisperioodi lõpuni.
- n² = tulemusnäitaja riskirühma kuuluvate osalejate arv.
- Vaktsiini efektiivsuse kahepoolne usaldusvahemik (CI) tuletatakse Clopperi ja Pearsoni meetodil, mida kohandatakse jälgimisaja põhised. CI-d kordsuse osas ei kohandatud.

COVID-19 mRNA vaktsiini efektiivsus COVID-19 esmakordse avaldumise ärahoidmisel 2. annuse manustamisest 7 päeva möödumisel 16-aastastel ja vanematel osalejatel, kelle kohta puudusid või esinesid tõendid SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta, oli platseeboga võrreldes 94,6% (95% usaldusvahemik 89,6...97,6%).

Lisaks näitasid esmase efektiivsuse tulemusnäitaja alarühmapõhised analüüsid, et efektiivsuse punkthinnangud olid sugude, etniliste rühmade ning raske COVID-19 suure tekkeriskiga seotud kaasuvate haigustega osalejate lõikes sarnased.

Uuendatud efektiivsusanalüüsid viidi läbi täiendavate kinnitatud COVID-19 juhtudega, mis lisandusid pimendatud, platseebokontrolliga järelkontrolli käigus (efektiivsuspopulatsioonis, kuni 6 kuud pärast teise annuse manustamist).

Vaktsiini uuendatud efektiivsusandmed on esitatud tabelis 5.

Tabel 5. Vaktsiini efektiivsus – COVID-19 esmakordne tekkimine alates 7. päevast pärast 2. annuse saamist, vanuserühmade kaupa – osalejad, kelle kohta puudusid tõendid SARS-CoV-2 infektsiooni* varasema põdemise kohta enne 7 päeva möödumist 2. annuse manustamisest – hinnatava efektiivsusega (7 päeva) populatsioon platseebokontrolliga jälgimisperioodi jooksul

Alarühm	COVID-19 mRNA vaktsiin N^a = 20 998 Juhud n1^b Jälgimisperioodi kestus^c (n2^d)	Platseebo N^a = 21 096 Juhud n1^b Jälgimisperioodi kestus^c (n2^d)	Vaktsiini efektiivsuse % (95% CI^e)
Kõik osalejad ^f	77 6,247 (20 712)	850 6,003 (20 713)	91,3 (89,0; 93,2)
16...64-aastased	70 4,859 (15 519)	710 4,654 (15 515)	90,6 (87,9; 92,7)
65-aastased ja vanemad	7 1,233 (4192)	124 1,202 (4226)	94,5 (88,3; 97,8)
65...74-aastased	6 0,994 (3350)	98 0,966 (3379)	94,1 (86,6; 97,9)
75-aastased ja vanemad	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

Märkus. Haigusjuhud kinnitati pöördtranskriptsiooni-polümeraasi ahelreaktsiooniga (RT-PCR) ja vähemalt ühe COVID-19-ga kooskõlas oleva sümptomiga (sümptomid olid muu hulgas palavik, uus või süvenev köha, uus või süvenev düspnoe, külmavärinad, uus või süvenev lihasevalu, uus maitse- või lõhnataju kaotus, valulik kõri, diarröa või oksendamine).

* Analüüsiti osalejaid, kelle kohta puudusid tõendid SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta (st N-siduvate antikehade analüüs [seerumis] oli 1. visiidil negatiivne ning SARS-CoV-2 1. ja 2. visiidil ninakaapega tuvastamatu) ning kelle ninakaape uuringutulemused olid negatiivsed igal plaanivälisel visiidil enne 7 päeva möödumist 2. annuse manustamisest.

- N = konkreetsetes rühmas osalejate arv.
- n1 = tulemusnäitajate määratlusele vastavate osalejate arv.
- Antud tulemusnäitaja kogu jälgimisaeg 1000 inimaasta kohta kõigil uuritava tulemusnäitaja riskirühma kuuluvatel osalejatel. COVID-19 haigusjuhtude loendamise periood: 7 päeva pärast 2. annuse manustamist kuni jälgimisperioodi lõpuni.
- n2 = tulemusnäitaja riskirühma kuuluvate osalejate arv.
- Vaktsiini efektiivsuse kahepoolne 95% usaldusvahemik (CI) tuletatakse Clopperi ja Pearsoni meetodil, mida kohandatakse jälgimisaja põhisedelt.
- Hõlmas kinnitatud juhte 12...15-aastastel osalejatel: 0 COVID-19 mRNA vaktsiini rühmas; 16 platseeborühmas.

Uuendatud efektiivsusanalüüsis oli COVID-19 mRNA vaktsiini efektiivsus COVID-19 esmakordse avaldumise ennetamisel (hinnatuna alates 7 päeva möödumisest 2. annuse manustamisest perioodil, mil Wuhan/metsiktüüpi ja alfa variandid olid domineerivad tüved) efektiivsuspopulatsioonis osalejatel, kelle kohta puudusid või esinesid tõendid SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta, platseeboga võrreldes 91,1% (95% CI 88,8...93,0%).

Lisaks näitasid alarühma uuendatud efektiivsusanalüüsid, et efektiivsuspunktide hinnangud olid sugude, etniliste rühmade ja geograafilise asukoha ning raske COVID-19 suure tekkeriskiga seotud kaasuvate haiguste ja rasvumusega osalejate lõikes sarnased.

Efektiivsus raske COVID-19 vastu

Teiseste efektiivsuse tulemusnäitajate uuendatud efektiivsusanalüüsid kinnitasid, et COVID-19 mRNA vaktsiin aitab ennetada rasket COVID-19.

13. märtsi 2021 seisuga kohaldub vaktsiini efektiivsus raske COVID-19 vastu ainult osalejatele, kes olid või ei olnud varem SARS-CoV-2 infektsiooni põdenud (tabel 6), kuna COVID-19 juhtude arv osalejatel, kellel ei olnud varasemat SARS-CoV-2 infektsiooni, oli sama mis osalejatel, kellel oli või ei olnud varasemat SARS-CoV-2 infektsiooni (nii COVID-19 mRNA vaktsiini kui ka platseeborühmas).

Tabel 6. Vaktsiini efektiivsus – raske COVID-19 esmakordne tekkimine platseebokontrolliga jälgimisperiodi jooksul osalejatel, kes olid või ei olnud varem SARS-CoV-2 infektsiooni põdenud (USA Toidu- ja Ravimiameti (FDA)* andmeil), pärast 1. annuse saamist või alates 7. päevast pärast 2. annuse saamist

	COVID-19 mRNA vaktsiin Juhud n1 ^a Jälgimisperiodi kestus (n2 ^b)	Platseebo Juhud n1 ^a Jälgimisperiodi kestus (n2 ^b)	Vaktsiini efektiivsuse % (95% CI ^c)
Pärast 1. annust ^d	1 8,439 ^e (22 505)	30 8,288 ^e (22 435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 päeva pärast 2. annust ^f	1 6,522 ^g (21 649)	21 6,404 ^g (21 730)	95,3 (70,9; 99,9)

Märkus. Haigusjuhud kinnitati pöördtranskriptsiooni-polümeraasi ahelreaktsiooniga (RT-PCR) ja vähemalt ühe COVID-19-ga kooskõlas oleva sümptomiga (sümptomid olid muu hulgas palavik, uus või süvenev köha, uus või süvenev düspnoe, külmavärinad, uus või süvenev lihasevalu, uus maitse- või lõhnataju kaotus, valulik kõri, diarröa või oksendamine).

* COVID-19 põhjustatud raske haigus on FDA määratluse kohaselt kinnitatud COVID-19 ja vähemalt üks järgmistest:

- puhkeseisundis esinevad kliinilised nähud, mis viitavad raskele süsteemsele haigusele (hingamissagedus ≥ 30 hingetõmmet minutis, südame löögisagedus ≥ 125 lööki minutis, hapnikuga küllastatus ruumiõhu tingimustes ja merepinna kõrgusel $\leq 93\%$ või arteriaalse vere hapniku osarõhu ja sissehingatud hapniku fraktsiooni suhe < 300 mmHg);
- hingamispuudulikkus [määratletud kui suures koguses hapniku, mitteinvasiivse ventilatsiooni, mehaanilise ventilatsiooni või kehavälise membraanoksügenatsiooni vajadus];
- tõendid šoki tekkimise kohta (süstoolne vererõhk < 90 mmHg, diastoolne vererõhk < 60 mmHg või vasopressorite kasutamise vajadus);
- oluline äge neeru-, maksa- või neuroloogiline funktsioonihäire;
- intensiivraviosakonda viimine;
- surm.

a. n1 = tulemusnäitajate määratlusele vastavate osalejate arv.

b. n2 = tulemusnäitaja riskirühma kuuluvate osalejate arv.

c. Vaktsiini efektiivsuse kahepoolne usaldusvahemik (CI) tuletatakse Clopperi ja Pearsoni meetodil, mida kohandatakse jälgimisaja põhisel.

d. Efektiivsust hinnati 1. annuse põhjal kogu (muudetud ravikavatsusega) efektiivsuspopulatsioonis, kuhu kuulusid kõik randomiseeritud osalejad, kes said vähemalt ühe annuse uuringuvaktsiini.

e. Antud tulemusnäitaja kogu jälgimisaeg 1000 inimaasta kohta kõigil uuritava tulemusnäitaja riskirühma kuuluvatel osalejatel. COVID-19 haigusjuhtude loendamise periood: pärast 1. annuse manustamist kuni jälgimisperiodi lõpuni.

f. Efektiivsuse hindamisel tugineti hinnatava efektiivsusega (7 päeva) populatsioonil, kuhu kuulusid kõik sobivad randomiseeritud osalejad, kellele tehakse kõik randomiseeritud vaktsineerimised eelnevalt kindlaksmääratud perioodil ja kellel ei ole arsti hinnangul muid olulisi kõrvalekaldeid uuringuulast.

g. Antud tulemusnäitaja kogu jälgimisaeg 1000 inimaasta kohta kõigil uuritava tulemusnäitaja riskirühma kuuluvatel osalejatel. COVID-19 haigusjuhtude loendamise periood: 7 päeva pärast 2. annuse manustamist kuni jälgimisperiodi lõpuni.

Efektiivsus ja immunogeensus noorukitel vanuses 12...15 aastat – pärast 2 annust

Uuringu 2 esimeses analüüsis 12...15-aastastel (mis vastab järelkontrolli kestuse mediaanile > 2 kuud pärast 2. annust) noorukitel, kelle kohta puudusid tõendid varasema infektsiooni põdemise kohta, ei esinenud haigusjuhte 1005 vaktsiini saanud osalejal ning esines 16 juhtu 978 platseebot saanud osalejal.

Efektiivsuse punkthinnang on 100% (95% usaldusvahemik 75,3; 100,0). Osalejatest, kelle kohta olid või puudusid tõendid varasema infektsiooni põdemise kohta, ei esinenud haigusjuhte 1119 vaktsiini saanud osalejal ning esines 18 juhtu 1110 platseebot saanud osalejal. Ka see näitab, et efektiivsuse punkthinnang on 100% (95% usaldusvahemik 78,1; 100,0).

Uuendatud efektiivsusanalüüsid viidi läbi täiendavate kinnitatud COVID-19 juhtudega, mis lisandusid pimendatud, platseebokontrolliga jälgimise ajal, mis vastab efektiivsuspopulatsioonis järelkontrolli kestusele kuni 6 kuud pärast 2. annust.

Uuringu 2 uuendatud efektiivsusanalüüsis 12...15-aastastel noorukitel, kelle kohta puudusid tõendid varasema infektsiooni põdemise kohta, ei esinenud haigusjuhte 1057 vaktsiini saanud osalejal ning esines 28 juhtu 1030 platseebot saanud osalejal. Perioodil, mil alfa-variant oli domineeriv tüvi, oli efektiivsuse punkthinnang 100% (95% usaldusvahemik 86,8; 100,0). Osalejatest, kelle kohta olid või puudusid tõendid varasema infektsiooni põdemise kohta, ei esinenud haigusjuhte 1119 vaktsiini saanud osalejal ning esines 30 juhtu 1109 platseebot saanud osalejal. Ka see näitab, et efektiivsuse punkthinnang on 100% (95% usaldusvahemik 87,5; 100,0).

Uuringus 2 analüüsiti SARS-CoV-2 neutraliseerivate antikehade tiitreid 1 kuu pärast 2. annust juhuslikult valitud osalejate alarühmas, kellel ei olnud seroloogilisi ega virooloogilisi tõendeid varasema SARS-CoV-2 infektsiooni kohta kuni 1 kuu pärast 2. annust, ning võrreldi 12...15-aastaste noorukite (n = 190) ravivastust 16...25-aastaste osalejate omaga (n = 170).

12...15-aastaste vanuserühma võrdluses 16...25-aastaste vanuserühmaga oli geomeetriliste keskmiste tiitrite (*geometric mean titres*, GMT) suhe 1,76 ja kahepoolne 95% CI 1,47...2,10. Seega, kuna geomeetrilise keskmise suhte [*geometric mean ratio*, GMR] kahepoolse 95% CI alumine piir oli > 0,67, täideti 1,5-kordne mittehalvemuse kriteerium.

Immunogeensus 18-aastastel ja vanematel osalejatel – pärast tõhustusannust

Comirnaty tõhustusannuse efektiivsus põhines SARS-CoV-2 vastaste 50% neutraliseerivate antikehade tiitrite (NT50) hindamisel (USA_WA1/2020) uuringus 2. Selles uuringus manustati tõhustusannus 5...8 kuud (mediaan 7 kuud) pärast teist annust. Uuringus 2, kus võrreldi 1 kuu pärast tõhustusannust ja 1 kuu pärast esmast vaktsineerimisskeemi saadud NT50 analüüsiandmeid 18...55-aastastel isikutel, kelle kohta puudusid seroloogilised või virooloogilised tõendid varasema SARS-CoV-2 infektsiooni kohta kuni 1 kuu pärast tõhustusannust, olid andmed näidanud mittehalvemust nii geomeetrilise keskmise suhte (*geometric mean ratio*, GMR) kui ka seroloogilise reaktsiooni määrade erinevuse osas. Seroloogilise vastuse saavutanuteks loeti need, kes saavutasid $NT50 \geq 4$ -kordse suurenemise võrreldes uuringueelsete näitajatega (enne esmast vaktsineerimisskeemi). Need analüüsid on kokku võetud tabelis 7.

Tabel 7. SARS-CoV-2 neutraliseerimise analüüs – NT50 (tiiter)[†] (SARS-CoV-2 USA_WA1/2020) – 1 kuu pärast tõhustusannust ja 1 kuu pärast esmast vaksineerimisskeemi kogutud GMT ja seroloogilise vastuse andmete võrdlus – osalejad vanuses 18...55 aastat, kelle kohta puudusid tõendid infektsiooni kohta kuni 1 kuu pärast tõhustusannuse saamist* – tõhustusannuse osas hinnatava immunogeensusega populatsioon[±]

Analüüs	n	1 kuu pärast tõhustusannust (95% CI)	1 kuu pärast esmast vaksineerimisskeemi (95% CI)	1 kuu pärast tõhustusannust – 1 kuu pärast esmast vaksineerimisskeemi (97,5% CI)	Mittehalvemuse eesmärk saavutatud (jah/ei)
50% neutraliseeriva tiitri geomeetriline keskmine (GMT)^b	212 ^a	2466,0 ^b (2202,6; 2760,8)	755,7 ^b (663,1; 861,2)	3,26 ^c (2,76; 3,86)	Jah ^d
Seroloogilise vastuse määr (%) 50% neutraliseeriva tiitri korral^f	200 ^e	199 ^f 99,5% (97,2%; 100,0%)	190 ^f 95,0% (91,0%; 97,6%)	4,5% ^g (1,0%; 7,9% ^h)	Jah ⁱ

Lühendid: CI = usaldusvahemik (*confidence interval*); GMR = geomeetrilise keskmise suhe (*geometric mean ratio*); GMT = geomeetrilise keskmise tiiter (*geometric mean titer*); LLOQ = kvantifitseerimise alampiir (*lower limit of quantitation*); N-binding = SARS-CoV-2 nukleoproteiini siduv; NAAT = nukleiinhappe amplifikatsiooni meetod (*nucleic acid amplification test*); NT50 = 50% neutraliseeriv tiiter; SARS-CoV-2 = raskekujulise ägeda respiratoorse sündroomiga koroonaviirus-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*).

[†] SARS-CoV-2 NT50 määramiseks kasutati SARS-CoV-2 mNeonGreeni viiruse mikroneutraliseerimise analüüsi. Analüüsis kasutatakse USA_WA1/2020 tüvest pärinevat fluorestseeruvat reporterviirust ja viiruse neutraliseerimise kinnitamiseks kasutatakse Vero rakukultuuri. Näidis-NT50 määratletakse kui vastastikune seerumilahendus, mille korral 50% viirusest neutraliseeritakse.

* Analüüsiti osalejaid, kelle kohta puudusid seroloogilised ja viroloogilised tõendid (kuni 1 kuu pärast Comirnaty tõhustusannuse saamist) SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta (st N-siduvate antikehade analüüs [seerumis] oli negatiivne ning SARS-CoV-2 ninakaapega tuvastamatu) ning kelle ninakaape uuringutulemused olid negatiivsed igal plaanivälisel visiidil kuni 1 kuu pärast tõhustusannuse manustamist.

[±] Kõigil tingimustele vastavatel osajatel, kes olid saanud 2 annust Comirnaty't (vastavalt esmasele randomiseerimisele), kellele manustati 2. annus eelmääratletud ajavahemikus (19...42 päeva jooksul pärast 1. annuse saamist) ja kes said Comirnaty tõhustusannuse, tuvastati pärast tõhustusannust vähemalt 1 kehtiv ja kindlaksmääratud immunogeensusnäitaja (sobivas ajavahemikus, st 28...42 päeva jooksul pärast tõhustusannust tehtud vereanalüüsi andmeil) ja neil ei olnud arsti hinnangul muid olulisi kõrvalekaldeid uuringuplaanist.

- n = osalejate arv, kellel on mõlemas proovivõtu ajapunktis tehtud, spetsiifilisse ajavahemikku jäävate analüüside kehtivad ja kindlad tulemused.
- GMT-d ja kahepoolsed 95% usaldusvahemikud arutati tiitrite keskmise logaritmi ja vastavate usaldusvahemike astendamise (Student T jaotuse alusel). Analüüsitulemustele, mille väärtus jäi alla LLOQ, määrati väärtuseks $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- GMR-id ja kahepoolsed 97,5% usaldusvahemikud arutati analüüsi logaritmidest keskmiste erinevuste ja vastavate usaldusvahemike astendamise (Student T jaotuse alusel).
- Mittehalvemuse kinnitatakse juhul, kui GMR-i kahepoolse 97,5% usaldusvahemiku alampiir on $> 0,67$ ja GMR-i punkthinnang on $\geq 0,80$.
- n = osalejate arv, kellel on uuringu alguses, 1 kuu pärast 2. annuse saamist ja 1 kuu pärast tõhustusannuse saamist tehtud, spetsiifilisse ajavahemikku jäävate analüüside kehtivad ja kindlad tulemused. Neid väärtuseid kasutatakse nimetajatena osakaalu arvutamisel.
- Osalejate arv, kellel oli antud analüüsile antud annuse / proovivõtu ajapunktis seroloogiline vastus. Täpne kahepoolne usaldusvahemik, mille arvutamiseks kasutati Clopperi-Pearsoni meetodit.
- Osakaalude erinevus, mille väljendamiseks kasutati protsenti (1 kuu pärast tõhustusannust – 1 kuu pärast 2. annust).
- Kohandatud kahepoolne usaldusvahemik (Waldi meetodil) osakaalude erinevuse väljatoomiseks, mille väljendamiseks kasutati protsenti.
- Mittehalvemuse kinnitatakse juhul, kui osakaalude erinevuse kahepoolse 97,5% usaldusvahemiku alampiir on $> -10\%$.

Vaktsiini suhteline efektiivsus ≥ 16 -aastastel osalejatel – pärast tõhustusannust

Platseebokontrolliga tõhustusannuse uuringu 4 efektiivsuse vaheanalüüsis, mis viidi läbi ligikaudu 10 000 uuringust 2 värvatud osalejaga vanuses ≥ 16 aastat, hinnati kinnitatud COVID-19 juhte, mis tekkisid vähemalt 7 päeva pärast tõhustusannuse manustamist kuni andmete kogumise lõppkuupäevani 5. oktoobril (tõhustusannuse järelkontrolli mediaan 2,5 kuud). Tõhustusannus manustati 5...13 kuud (mediaan 11 kuud) pärast teist annust. Hinnati esmase vaktsineerimisskeemi järgselt manustatud Comirnaty tõhustusannuse efektiivsust võrreldes platseeborühmas osalenutega, kellele tehti ainult esmane vaktsineerimisskeem.

Tabelis 8 on esitatud vaktsiini suhtelise efektiivsuse andmed ≥ 16 -aastastel osalejatel, kelle kohta puudusid tõendid varasema SARS-CoV-2 infektsiooni põdemise kohta. Vaktsiini suhteline efektiivsus patsientidel, kelle kohta olid või puudusid tõendid varasema SARS-CoV-2 infektsiooni põdemise kohta, oli 94,6% (95% usaldusvahemik 88,5...97,9%), mis sarnanes neil osalejatel täheldatule, kelle kohta puudusid tõendid varasema infektsiooni põdemise kohta. Seitse päeva pärast tõhustusannuse saamist täheldatud esmase COVID-19 juhtudest 7 tekkisid Comirnaty rühmas ja 124 platseeborühmas.

Tabel 8. Vaktsiini efektiivsus – COVID-19 esmakordne tekkimine alates 7. päevast pärast tõhustusannuse saamist – ≥ 16 -aastased osalejad, kelle kohta puudusid tõendid infektsiooni põdemise kohta – hinnatava efektiivsusega populatsioon

COVID-19 esmakordne tekkimine alates 7. päevast pärast tõhustusannuse saamist osalejatel, kelle kohta puudusid tõendid SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta*			
	Comirnaty N ^a = 4695 Juhud n1 ^b Jälgimisaeg ^c (n2 ^d)	Platseebo N ^a = 4671 Juhud n1 ^b Jälgimisaeg ^c (n2 ^d)	Vaktsiini suhteline efektiivsus ^e % (95% CI ^f)
COVID-19 esmakordne tekkimine alates 7. päevast pärast tõhustusannuse saamist	6 0,823 (4659)	123 0,792 (4614)	95,3 (89,5; 98,3)

Märkus. Haigusjuhud kinnitati pöördtranskriptsiooni-polümeraasi ahelreaktsiooniga (RT-PCR) ja vähemalt ühe COVID-19-ga kooskõlas oleva sümptomiga (sümptomid olid muu hulgas palavik, uus või süvenev kõha, uus või süvenev düspnoe, külmavärinad, uus või süvenev lihasevalu, uus maitse- või lõhnataju kaotus, valulik kõri, diarröa või oksendamise).

* Analüüsiti osalejaid, kelle kohta puudusid seroloogilised ja viroloogilised tõendid (enne 7 päeva möödumist tõhustusannuse saamisest) SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta (st N-siduvate antikehade analüüs [seerumis] oli 1. visiidil negatiivne ning SARS-CoV-2 1. visiidil ninakaapega tuvastamatu ning ninakaape uuringutulemused olid negatiivsed igal plaanivälisel visiidil enne 7 päeva möödumist tõhustusannuse manustamisest).

- N = konkreetses rühmas osalejate arv.
- n1 = tulemusnäitajate määratlusele vastavate osalejate arv.
- Antud tulemusnäitaja kogu jälgimisaeg 1000 inimaasta kohta kõigil uuritava tulemusnäitaja riskirühma kuuluvatel osalejatel. COVID-19 haigusjuhtude loendamise periood: 7 päeva pärast tõhustusannuse manustamist kuni jälgimisperioodi lõpuni.
- n2 = tulemusnäitaja riskirühma kuuluvate osalejate arv.
- Vaktsiini suhteline efektiivsus Comirnaty tõhustusannuse rühmas võrreldes platseeborühmaga (tõhustusannuseta).
- Vaktsiini suhtelise efektiivsuse kahepoolne usaldusvahemik (CI) tuletatakse Clopperi ja Pearsoni meetodil, mida kohandatakse jälgimisaja põhised.

Tõhustusannuse immunogeensus pärast esmast vaktsineerimist teise müügiluba omava COVID-19 vaktsiiniga

Comirnaty tõhustusannuse (30 mikrogrammi) efektiivsus isikutel, kelle esmane vaktsineerimisskeem oli lõpule viidud teise müügiluba omava COVID-19 vaktsiiniga (heteroloogne tõhustusannus), tuletatakse sõltumatu riikliku terviseinstituudi (National Institute of Health, NIH) I/II faasi avatud kliinilise uuringu (Ameerika Ühendriikides korraldatud uuring NCT04889209) immunogeensususe andmetest. Selles uuringus said täiskasvanud (vanuses 19...80 aastat), kelle esmane vaktsineerimisskeem Moderna 100 mikrogrammi kaheannuselise seeriaga (N = 51, keskmine vanus 54 \pm 17 aastat), Jansseni vaktsiini ühekordse annusega (N = 53, keskmine vanus 48 \pm 14 aastat) või Comirnaty 30 mikrogrammi kaheannuselise seeriaga (N = 50, keskmine vanus 50 \pm 18) oli lõpule viidud vähemalt 12 nädalat enne

uuringusse kaasamist ja kes ei teatanud SARS-CoV-2 infektsioonist, Comirnaty tõhususannuse (30 mikrogrammi). Comirnaty tõhususannus kutsus Jansseni, Moderna ja Comirnaty esmase vaktsineerimiskeemi järgselt esile neutraliseerivate antikehade tiitrite vastavalt 36-, 12- ja 20-kordse suurenemise.

Comirnaty heteroloogset tõhususannust hinnati ka mitmekeskuselises randomiseeritud, kontrollrühmaga II faasi uuringus CoV-BOOST (EudraCT 2021-002175-19), kus hinnati kolmanda tõhususannuse efektiivsust COVID-19 vastu. Uuringus osalenud 107 täiskasvanut (keskmine vanus 71 aastat, kvartiilidevaheline vahemik 54...77 aastat) randomiseeriti vähemalt 70 päeva pärast AstraZeneca COVID-19 vaktsiini kahe annuse saamist. Pärast AstraZeneca COVID-19 vaktsiini esmast seeriat suurenes pseudoviiruse (metsiktüüpi) neutraliseerivate antikehade tiitri (NT50) GMR-kordne muutus Comirnaty heteroloogse tõhususannuse korral (n = 95) 21,6 korda.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Comirnaty'ga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta COVID-19 ennetamises (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Ei kohaldata.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Korduvtoksilisuse, reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Üldine toksilisus

Rottidel, kellele manustati intramuskulaarselt Comirnaty't (inimesele mõeldud 3 täisannust üks kord nädalas, mille tagajärjel on kontsentratsioonid rottidel kehakaalu erinevuste tõttu suhteliselt suuremad), tekkisid süstekoha tursed ja erütem ning suurenes vere valgeliblede (sh basofiilide ja eosinofiilide) arv, mis on kooskõlas põletikulise ravivastusega; lisaks täheldati portaalhepatotsüütide vakuoliseerumist (ilma maksakahjustusteta). Kõik toimed olid pöörduvad.

Genotoksilisus/kartsinogeensus

Genotoksilisuse ega kartsinogeensusu uuringuid ei tehtud. Eeldatakse, et vaktsiini koostisosadel (lipiidid ja mRNA) ei ole genotoksilist potentsiaali.

Reproduktsioonitoksilisus

Reproduktsiooni- ja arengutoksilisust uuriti rottidega tehtud fertiilsuse ja arengutoksilisuse kombineeritud uuringus, kus emasetele rottidele manustati intramuskulaarselt Comirnaty't enne paaritumist ja tiinuse ajal (inimesele mõeldud 4 täisannust, mille tagajärjel on kontsentratsioonid rottidel kehakaalu erinevuste tõttu suhteliselt suuremad; annused manustati ajavahemikus alates 21. päevast enne paaritumist kuni 20. tiinuspäevani). SARS-CoV-2 neutraliseerivad antikehareaktsioonid tekkisid nii emasloomadel (ajavahemikus alates enne paaritumist kuni uuringu lõpuni 21. postnataalsel päeval) kui ka loodetel ja järglastel. Vaktsiiniga seotud toimeid emasloomade viljakusele, tiinusele ega embrüofetaalsele/järglaste arengule ei olnud. Vaktsiini platsentabarjääri läbimise või piimaga eritumise kohta andmed puuduvad.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

((4-hüdroksübutüül)asaandiüül)bis(heksaan-6,1-diüül)bis(2-heksüüldekanoaat) (ALC-0315)
2-[(polüetüleenglükool)-2000]-N,N-ditetradetsüülatssetamiid (ALC-0159)
1,2-distearoüül-sn-glütsero-3-fosfokoliin (DSPC)
Kolesterool
Trometamool
Trometamoolvesinikkloriid
Sahharoos
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal

Külmunud viaal

2 aastat säilitamisel temperatuuril -90 °C ... -60 °C .

Vaktsiin tarnitakse külmutatult temperatuuril -90 °C ... -60 °C . Külmutatud vaktsiini võib hoida pärast kättesaamist temperatuuril -90 °C ... -60 °C või 2 °C ... 8 °C .

Üheannuselised viaalid

Kui üheannuselisi viaale on säilitatud külmutatult temperatuuril -90 °C ... -60 °C , võib vaktsiini 10 viaaliga pakendid lasta üles sulada temperatuuril 2 °C ... 8 °C 2 tunni jooksul või üksikud viaalid lasta üles sulada toatemperatuuril (kuni 30 °C) kuni 30 minutit.

Mitmeannuselised viaalid

Kui mitmeannuselisi viaale on säilitatud külmutatult temperatuuril -90 °C ... -60 °C , võib vaktsiini 10 viaaliga pakendid lasta üles sulada temperatuuril 2 °C ... 8 °C 6 tunni jooksul või üksikud viaalid lasta üles sulada toatemperatuuril (kuni 30 °C) kuni 30 minutit.

Ülessulanud viaal

10 nädalat säilitamist ja transporti temperatuuril 2 °C ... 8 °C 2 aastase kõlblikkusaaja jooksul.

- Pärast vaktsiini võtmist temperatuurile 2 °C ... 8 °C tuleb märkida välispakendile uus kõlblikkusaeg ning selle möödumisel tuleb vaktsiin ära kasutada või hävitada. Algne kõlblikkusaeg tuleb läbi kriipsutada.
- Kui vaktsiini tarnitakse temperatuuril 2 °C ... 8 °C , tuleb seda hoida temperatuuril 2 °C ... 8 °C . Välispakendil olev kõlblikkusaeg peab olema uuendatud, et kajastada kõlblikkusaega külmkapis säilitamisel, ning algne kõlblikkusaeg peab olema läbi kriipsutatud.

Avamata viaale võib hoida enne kasutamist kuni 12 tundi temperatuuril 8 °C ... 30 °C .

Ülessulanud viaale võib käsitseda tavapärase valgustusega tubastes tingimustes.

Ülessulanud vaktsiini ei tohi uuesti külmutada.

Külmkapist väljavõetud vaktsiini käsitlemine erinevatel temperatuuridel

- Stabiilsusandmed näitavad, et ravim säilib avamata viaalis kuni 10 nädalat, kui seda hoitakse temperatuuril -2 °C ... 2 °C 10-nädalase säilitusaja jooksul temperatuuril 2 °C ... 8 °C .
- Stabiilsusandmed näitavad, et viaali võib hoida kuni 24 tundi temperatuuril 8 °C ... 30 °C , sealhulgas kuni 12 tundi pärast korgi esmakordset läbistamist.

See teave on mõeldud tervishoiutöötajate juhendamiseks ainult ajutiste temperatuurikõikumiste korral.

Avatud viaal

Dispersiooni kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 12 tunni jooksul temperatuuril 2 °C...30 °C, see hõlmab kuni 6 tunni pikkust transpordiaega. Kui pakendi avamise meetod ei välista mikrobioloogilise saastatuse ohtu, tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab kasutusaegse säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida sügavkülmas temperatuuril –90 °C...–60 °C.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Säilitamise ajal tuleb vähendada valguse ligipääsu ning kaitsta otsese päikesevalguse ja ultraviolettkiirguse eest.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi ülessulamist ja esmakordset avamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 dispersioon tarnitakse 2 ml läbipaistvas viaalis (I tüüpi klaasist), mis on suletud punnkorgi (sünteesilisest broombutüülkummist) ja kinnitatud alumiiniumümbrisega, millel on eemaldatav hall plastkate.

Üks üheannuseline viaal sisaldab ühte 0,3 ml annust, vt lõigud 4.2 ja 6.6.

Üks mitmeannuseline viaal (2,25 ml) sisaldab kuut 0,3 ml annust, vt lõigud 4.2 ja 6.6.

Üheannuselise viaali pakendi suurus: 10 viaali.

Mitmeannuselise viaali pakendi suurused: 10 viaali või 195 viaali.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kasutamiseelse käsitlemise juhend

Süstedispersiooni steriilsuse tagamiseks peab Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 ettevalmistav tervishoiutöötaja järgima aseptika nõudeid.

- **Veenduge**, et viaalil oleks **hall plastkate** ja ravimi **nimetus oleks Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 mikrogrammi)/annuses süstedispersioon** (12-aastased ja vanemad).
- Kui viaalil on muu ravimi nimetus, vt vastava ravimvormi ravimi omaduste kokkuvõtet.
- Kui viaale hoitakse külmutatuna, tuleb need enne kasutamist lasta üles sulada. Külmunud viaalid tuleb ülessulamiseks viia ruumi, mille temperatuur on 2 °C...8 °C. Enne kasutamist tuleb veenduda, et viaalid oleks täielikult üles sulanud.
 - Üheannuselised viaalid: 10 viaaliga üheannuseliste viaalide pakendi ülessulamine võib võtta 2 tundi.
 - Mitmeannuselised viaalid: 10 viaaliga üheannuseliste viaalide pakendi ülessulamine võib võtta 6 tundi.
- Pärast viaalide võtmist temperatuurile 2 °C...8 °C tuleb uuendada karbil olevat kõlblikkusaega.
- Avamata viaale võib **hoida kuni 10 nädalat temperatuuril 2 °C...8 °C**, ületamata trükitud kõlblikkusaega (EXP).
- Teise võimalusena võib üksikuid külmutatud viaale lasta üles sulada 30 minuti jooksul temperatuuril kuni 30 °C.
- Enne kasutamist võib avamata viaale hoida kuni 12 tundi temperatuuril kuni 30 °C. Ülessulanud viaale võib käsitseda tavapärase valgustusega tubastes tingimustes.

0,3 ml annuste ettevalmistamine

- Segamiseks pöörake viaale enne kasutamist ettevaatlikult 10 korda ümber. Mitte loksutada.
 - Enne segamist võib ülessulanud dispersioon sisaldada valgeid kuni valkjaid läbipaistmatuid amorfseid osakesi.
 - Pärast segamist peab vaktsiin olema valge kuni valkjas, ilma nähtavate osakesteta dispersioon. Kui vaktsiinis on nähtavaid osakesi või kui selle värv on muutunud, ei tohi seda kasutada.
 - Kontrollige, kas viaal on üheannuseline või mitmeannuseline ja järgige vastavaid alltoodud kasutusjuhiseid:
 - Üheannuselised viaalid
 - Tõmmake viaalist üks 0,3 ml annus vaktsiini.
 - Hävitage viaal ja järelejäänud vaktsiin.
 - Mitmeannuselised viaalid
 - Mitmeannuselised viaalid sisaldavad kuut 0,3 ml annust.
 - Järgides aseptika nõudeid puhastage viaali punnkork ühekordse antiseptilise tamponiga.
 - Tõmmake viaalist 0,3 ml Comirnaty Original/Omicron BA.4-5.
- Kuue annuse väljatõmbamiseks ühest viaalist tuleb kasutada **väikese tühimahuga süstlaid ja/või nõelu**. Süstla ja nõela kombinatsiooni tühimaht ei tohi olla suurem kui 35 mikrolitrit. Standardsete süstalde ja nõelte kasutamise korral ei pruugi ühes viaalis olla kuuenda annuse väljatõmbamiseks piisavalt vaktsiini.
- Üks vaktsiiniannus peab olema 0,3 ml.
 - Kui viaali jäänud vaktsiinist ei piisa täielikuks 0,3 ml annuseks, tuleb viaal ja järelejäänud vaktsiin hävitada.
 - Märkige viaalile õige kuupäev/kellaeg. Hävitage kasutamata vaktsiin 12 tunni möödumisel pärast esmast läbistamist.

Hävitamine

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Saksamaa
Telefon: +49 6131 9084-0
Faks: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

8. MÜÜGILOA NUMBRID

Üheannuselised viaalid

EU/1/20/1528/014

Mitmeannuselised viaalid

EU/1/20/1528/008

EU/1/20/1528/009

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 21. detsember 2020

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 10. oktoober 2022

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel:

<http://www.ema.europa.eu>.

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogrammi)/annuses süstedispersiooni kontsentraat COVID-19 mRNA vaktsiin

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Ravim on mitmeannuselises oranži plastkattega viaalis ja seda tuleb enne kasutamist lahjendada.

Pärast lahjendamist sisaldab üks 1,3 ml viaal kümnet 0,2 ml annust, vt lõigud 4.2 ja 6.6.

Üks annus (0,2 ml) sisaldab 5 mikrogrammi tosinameraani ja 5 mikrogrammi famtosinameraani, COVID-19 mRNA vaktsiini (modifitseeritud nukleosiidiga, lipiidsetes nanoosakestes).

Tosinameraan on üheaahelaline 5'-cap struktuuriga informatsiooni-RNA (*messenger RNA*, mRNA), toodetud *in vitro* rakuvaba transkriptsiooni teel vastavat SARS-CoV-2 (Original) viiruse ogavalku (S-valku) kodeerivalt matriits-DNA-lt. Famtosinameraan on üheaahelaline 5'-cap struktuuriga informatsiooni-RNA (*messenger RNA*, mRNA), toodetud *in vitro* rakuvaba transkriptsiooni teel vastavat SARS-CoV-2 (Omicron BA.4-5) viiruse ogavalku (S-valku) kodeerivalt matriits-DNA-lt.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstedispersiooni kontsentraat (steriilne kontsentraat).
Vaktsiin on valge kuni valkjas külmutatud dispersioon (pH 6,9...7,9).

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogrammi)/annuses süstedispersiooni kontsentraat on näidustatud 5...11-aastaste laste aktiivseks immuniseerimiseks, et ennetada SARS-CoV-2 poolt põhjustatud COVID-19.

Vaktsiini kasutamine peab toimuma kooskõlas ametlike juhenditega.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Lapsed vanuses 5...11 aastat (st 5 kuni < 12-aastased)

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 manustatakse pärast lahjendamist ühe 0,2 ml intramuskulaarse süstena 5...11-aastastele lastele, olenemata sellest, kas vaktsineeritavat on eelnevalt COVID-19 vastu vaktsineeritud või mitte (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Isikutele, keda on eelnevalt COVID-19 vastu vaktsineeritud, tuleb Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 manustada vähemalt 3 kuud pärast COVID-19 vaktsiini viimase annuse saamist.

Raske immuunpuudulikkusega 5-aastased ja vanemad isikud

Isikutele, kellel on raske immuunpuudulikkus, võib manustada täiendavaid annuseid riiklike juhendite kohaselt (vt lõik 4.4).

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogrammi)/annuses võib kasutada ainult 5...11-aastastel lastel.

Lapsed

Kuuekuustele ja vanematele imikutele ning kuni 4-aastastele lastele on saadaval lastele mõeldud ravimvormid. Üksikasjad leiate teiste ravimvormide ravimi omaduste kokkuvõttest.

Vaktsiini ohutus ja efektiivsus imikutel vanuses < 6 kuud ei ole veel tõestatud.

Manustamisviis

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogrammi)/annuses süstedispersiooni kontsentrati tuleb manustada pärast lahjendamist intramuskulaarselt (vt lõik 6.6).

Pärast lahjendamist sisaldavad Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 viaalid kümnet 0,2 ml vaktsiiniannust. Kümne annuse väljatõmbamiseks ühest viaalist tuleb kasutada väikese tühimahuga süstlaid ja/või nõelu. Süstla ja nõela kombinatsiooni tühimaht ei tohi olla suurem kui 35 mikrolitrit. Standardsete süstalde ja nõelte kasutamise korral ei pruugi ühes viaalis olla kümnenda annuse väljatõmbamiseks piisavalt vaktsiini. Järgmised nõuded kohalduvad olenemata süstla ja nõela tüübist:

- üks vaktsiiniannus peab olema 0,2 ml;
- kui viaali jäänud vaktsiinist ei piisa täielikuks 0,2 ml annuseks, tuleb viaal ja järelejäänud vaktsiin hävitada;
- annuse saamiseks ei tohi kokku koguda vaktsiini jääke erinevatest viaalidest.

Eelistatud süstekoht on õlavarre deltalihas.

Vaktsiini ei tohi süstida intravaskulaarselt, subkutaanselt ega intradermaalselt.

Vaktsiini ei tohi segada samas süstlas mitte ühegi teise vaktsiini ega ravimpreparaadiga.

Ettevaatusabinõud enne vaktsiini manustamist vt lõik 4.4.

Vaktsiini ülessulamise, käsitlemise ja hävitamise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Üldised soovitused

Ülitundlikkus ja anafülaksia

Teatatud on anafülaksia juhtudest. Vaktsiini manustamise järgselt tekkida võiva anafülaktilise reaktsiooni korral peab olema kiiresti kättesaadav asjakohane meditsiiniline abi ja järelevalve.

Vaktsineeritud tuleb pärast vaktsiini manustamist vähemalt 15 minutit hoolikalt jälgida. Neile, kellel tekkis pärast Comirnaty eelneva annuse manustamist anafülaksia, et tohi järgmist annust manustada.

Müokardiit ja perikardiit

Comirnaty'ga vaktsineerimise järel esineb müokardiidi ja perikardiidi suurenenud risk. Need seisundid võivad tekkida juba mõne päeva jooksul pärast vaktsineerimist ja on esinenud peamiselt 14 päeva jooksul pärast vaktsineerimist. Neid on täheldatud sagedamini pärast teist vaktsineerimist ja sagedamini noorematel meestel (vt lõik 4.8). Olemasolevad andmed näitavad, et enamik juhte paraneb. Mõnedel juhtudel oli vajalik intensiivravi ning on esinenud surmaga lõppenud juhte.

Tervishoiutöötajad peavad olema valvsad müokardiidi ja perikardiidi nähtude ja sümptomite suhtes. Vaktsineeritavatele (sh lapsevanematele ja hooldajatele) tuleb selgitada, et nad pöörduksid otsekohe arsti poole, kui neil tekivad pärast vaktsineerimist müokardiidile või perikardiidile viitavad sümptomid, näiteks (äge ja püsiv) rindkerevalu, raskendatud hingamine või südamepekslemine.

Tervishoiutöötajad peavad selle seisundi diagnoosimisel ja ravimisel järgima ravijuhendit ja/või konsulteerima spetsialistidega.

Ärevusega seotud reaktsioonid

Seoses vaktsineerimisprotseduuriga võivad tekkida ärevusega seotud reaktsioonid, sh vasovagaalsed reaktsioonid (sünkoop), hüperventilatsioon või stressiga seotud reaktsioonid (nt pearinglus, palpitatsioonid, südame löögisageduse kiirenemine, vererõhu muutused, paresteesia, hüpesteesia ja higistamine). Stressiga seotud reaktsioonid on ajutised ja isemööduvad. Inimestel soovitatakse pöörduda vaktsineeri poole ning paluda neil sümptomeid hinnata. Minestamise tagajärjel tekkida võivate vigastuste vältimiseks tuleb kindlasti tarvitusele võtta ettevaatusabinõud.

Kaasuvad haigused

Palavikuga kulgeva ägeda haigusega või ägeda infektsiooniga isikutel tuleb vaktsineerimine edasi lükata. Kerge infektsiooni ja/või madala palaviku korral ei pea vaktsineerimisega ootama.

Trombotsütopeeniat ja hüübimishäired

Nagu teiste intramuskulaarsete süstete puhul, tuleb vaktsiini manustada ettevaatusega isikutele, kes saavad ravi antikoagulantidega või kellel on trombotsütopeeniat või mis tahes hüübimishäire (nt hemofiilia), kuna neil isikutel võib pärast intramuskulaarset manustamist tekkida veritsus või verevalumid.

Immuunpuudulikkusega isikud

Immuunpuudulikkusega isikutel, sh immunosuppressantidega ravi saavatel isikutel ei ole vaktsiini efektiivsust ja ohutust hinnatud. Immuunpuudulikkusega isikutel võib Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 olla vähem efektiivne.

Kaitse kestus

Vaktsiini pakutava kaitse kestus ei ole teada, kuna seda alles piiritletakse käimasolevate kliiniliste uuringutega.

Vaktsiini efektiivsuse piirangud

Nagu kõikide vaktsiinide puhul, ei pruugi ka Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 olla efektiivne kõigil vaktsineeritudel. Täieliku kaitse tekkimiseks pärast vaktsineerimist võib kuluda kuni 7 päeva.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole uuritud.

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 manustamist koos teiste vaktsiinidega ei ole uuritud.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 kasutamise kohta raseduse ajal andmed veel puuduvad.

Samas, suur hulk vaatlusandmeid rasedate kohta, keda vaktsineeriti algselt heakskiidetud Comirnaty vaktsiiniga raseduse teisel ja kolmandal trimestril, ei ole näidanud ebasoodsa lõpptulemusega raseduste sagenemist. Ehkki andmed raseduse lõpptulemuste kohta pärast vaktsineerimist esimesel trimestril on hetkel piiratud, ei ole täheldatud raseduse katkemise riski suurenemist. Loomkatsed ei näita otsest ega kaudset kahjulikku toimet rasedusele, embrüofetaalsele arengule, sünnitusele ega postnataalsele arengule (vt lõik 5.3). Teiste vaktsiinivariantide kohta saadaolevate andmete põhjal võib Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 kasutada raseduse ajal.

Imetamine

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 kasutamise kohta imetamise ajal andmed veel puuduvad.

Samas, kuna vaktsiini süsteemne toime imetaval naisel on ebaoluline, siis toimet rinnaga toidetavale vastsündinule/imikule ei ole oodata. Pärast algselt heakskiidetud Comirnaty vaktsiiniga vaktsineerimist rinnaga toitvate naiste vaatlusandmed ei ole näidanud kõrvaltoimete riski rinnaga toidetavatele vastsündinutele/imikutele. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 võib kasutada imetamise ajal.

Fertiilsus

Loomkatsed ei näita otsest ega kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Samas võivad mõned lõigus 4.8 mainitud kõrvaltoimed ajutiselt mõjutada teie autojuhtimise või masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 ohutusandmed on tuletatud Comirnaty ja omikrontüve suhtes kohandatud ohutusandmetest.

Comirnaty

Lapsed vanuses 5...11 aastat (st 5 kuni < 12-aastased) – pärast 2 annust

Uuringus 3 manustati kokku 3109 lapsele vanuses 5...11 aastat vähemalt üks annus algselt heakskiidetud Comirnaty 10 µg vaktsiini ja kokku 1538 lapsele vanuses 5...11 aastat manustati platseebot. Uuringu 3 II/III faasi analüüsimise ajaks andmete kogumise lõppkuupäevaga 20. mai 2022 oli 2206 (1481 Comirnaty 10 µg rühmas ja 725 platseeborühmas) last jälgitud platseebokontrolliga, pimendatud jälgimisperiodil ≥ 4 kuud pärast teise annuse manustamist. Uuringu 3 ohutushindamine on käimas.

Comirnaty üldine ohutusprofiil 5...11-aastastel osalejatel sarnanes ≥ 16 -aastaste osalejate omaga. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed 5...11-aastastel lastel, kes said kaks annust, olid valu süstekohas ($> 80\%$), väsimus ($> 50\%$), peavalu ($> 30\%$), punetus ja turse süstekohas ($\geq 20\%$), müalgia, külmavärinad ja diarröa ($> 10\%$).

Lapsed vanuses 5...11 aastat (st 5 kuni < 12-aastased) – pärast tõhustusannust

Uuringu 3 alarühmas said kokku 401 last vanuses 5...11 aastat Comirnaty 10 µg tõhustusannuse vähemalt 5 kuud (vahemik 5...9 kuud) pärast esmase vaktsineerimisskeemi lõpetamist. Uuringu 3

II/III faasi alarühma analüüs põhineb kuni 22. märtsini 2022 kogutud andmetel (jälgimisaja mediaan 1,3 kuud).

Tõhustusannuse üldine ohutusprofiil oli sarnane esmase vaktsineerimisskeemi järgselt täheldatuga. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed lastel vanuses 5...11 aastat olid valu süstekohas (> 70%), väsimus (> 40%), peavalu (> 30%), müalgia, külmavärinad, punetus ja turse süstekohas (> 10%).

Noorukid vanuses 12...15 aastat – pärast 2 annust

Uuringu 2 pikaajalise ohutuskontrolli analüüsis osales 2260 noorukit (1131 Comirnaty rühmas ja 1129 platseebo rühmas) vanuses 12...15 aastat. Neist 1559 noorukit (786 Comirnaty rühmas ja 773 platseebo rühmas) on jälgitud ≥ 4 kuud pärast teise annuse manustamist.

Comirnaty üldine ohutusprofiil 12...15-aastastel noorukitel sarnanes ≥ 16 -aastaste osalejate omaga. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed 12...15-aastastel noorukitel, kes said 2 annust, olid valu süstekohas (> 90%), väsimus ja peavalu (> 70%), müalgia ja külmavärinad (> 40%), artralgia ja pürektsia (> 20%).

Osalejad vanuses ≥ 16 aastat – pärast 2 annust

Uuringu 2 manustati kokku 22 026 osalejale vanuses ≥ 16 aastat vähemalt 1 annus Comirnaty 30 μ g ja kokku 22 021 osalejale vanuses ≥ 16 aastat manustati platseebot (sh noorukid vanuses 16...17 aastat, kellest 138-le manustati vaktsiini ja 145-le platseebot). Kokku 20 519 osalejale vanuses ≥ 16 aastat manustati 2 annust Comirnaty't.

Uuringu 2 andmete analüüsimise ajaks (platseebokontrolliga pimendatud jälgimisperioodi (kuni osalejate pimemenetluse lõpetamise kuupäevadeni) andmete kogumise lõppkuupäev oli 13. märts 2021) oli ≥ 4 kuud pärast teise annuse manustamist kokku jälgitud 25 651 (58,2%) osalejat (13 031 Comirnaty rühmas ja 12 620 platseeborühmas) vanuses ≥ 16 aastat. Hinnati kokku 15 111 (7704 Comirnaty rühmas ja 7407 platseeborühmas) 16...55-aastast osalejat ja kokku 10 540 (5327 Comirnaty rühmas ja 5213 platseeborühmas) ≥ 56 -aastast osalejat.

Kõige sagedasemad kõrvaltoimed 16-aastastel ja vanematel osalejatel, kes said 2 annust, olid valu süstekohas (> 80%), väsimus (> 60%), peavalu (> 50%), müalgia (> 40%), külmavärinad (> 30%), artralgia (> 20%) ning pürektsia ja turse süstekohas (> 10%); kõrvaltoimed olid üldjuhul kerge või mõõduka intensiivsusega ja taandusid mõne päeva jooksul pärast vaktsineerimist. Kõrgema vanuse korral vähenes veidi kõrvaltoimete esinemissagedus.

Viiesaja neljakümne viie ≥ 16 -aastase, Comirnaty't saava, uuringueelselt SARS-CoV-2 suhtes seroposiitse osaleja ohutusprofiil sarnanes üldpopulatsiooni omaga.

Osalejad vanuses ≥ 12 aastat – pärast tõhustusannust

Uuringu 2 II/III faasi alarühmas osalejatele (306 täiskasvanut vanuses 18...55 aastat, kes olid saanud Comirnaty esmase 2-annuselise vaktsineerimisskeemi) manustati ligikaudu 6 kuud (vahemikus 4,8...8,0 kuud) pärast 2. annuse saamist Comirnaty tõhustusannus. Üldiselt oli tõhustusannuse saanud osalejate järelkontrolli mediaanne kestus 8,3 kuud (vahemikus 1,1...8,5 kuud) ja 301 osalejat jälgiti ≥ 6 kuud pärast tõhustusannuse saamist kuni andmete kogumise lõppkuupäevani (22. november 2021).

Tõhustusannuse üldine ohutusprofiil oli sarnane 2 annuse manustamise järgselt täheldatuga. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed 18...55-aastastel osalejatel olid valu süstekohas (> 80%), väsimus (> 60%), peavalu (> 40%), müalgia (> 30%), külmavärinad ja artralgia (> 20%).

Platseebokontrolliga tõhustusannuse uuringus 4 manustati uuringust 2 värvatud ≥ 16 -aastastele osalejatele vähemalt 6 kuud pärast Comirnaty teist annust Comirnaty tõhustusannus (5081 osalejat) või platseebo (5 044 osalejat). Üldiselt oli tõhustusannuse saanud osalejate järelkontrolli mediaanne kestus 2,8 kuud (vahemikus 0,3...7,5 kuud) pärast tõhustusannuse manustamist pimendatud, platseebokontrolliga järelkontrolli perioodil kuni andmete kogumise lõppkuupäevani (8. veebruar 2022). Neist 1281 osalejat (895 Comirnaty rühmas ja 386 platseeborühmas) jälgiti ≥ 4 kuud pärast Comirnaty tõhustusannuse saamist. Comirnaty uusi kõrvaltoimeid ei tuvastatud.

Uuringu 2 II/III faasi alarühmas osalejatele (825 noorukit vanuses 12...15 aastat, kes olid saanud Comirnaty esmase 2-annuselise vaksineerimisskeemi) manustati ligikaudu 11,2 kuud (vahemikus 6,3...20,1 kuud) pärast 2. annuse saamist Comirnaty tõhususannus. Üldiselt oli tõhususannuse saanud osalejate järelkontrolli mediaanne kestus 9,5 kuud (vahemikus 1,5...10,7 kuud) kuni andmete kogumise lõppkuupäevani (3. november 2022). Comirnaty uusi kõrvaltoimeid ei tuvastatud.

Tõhususannus pärast esmast vaksineerimist teise müügiluba omava COVID-19 vaktsiiniga
Viies sõltumatus uuringus Comirnaty tõhususannuse kasutamise kohta isikutel, kelle esmane vaksineerimisskeem oli lõpule viidud teise müügiluba omava COVID-19 vaktsiiniga (heteroloogne tõhususannus), uusi ohutusprobleeme ei tuvastatud (vt lõik 5.1).

Omikrontüve suhtes kohandatud Comirnaty

Lapsed vanuses 5...11 aastat (st 5 kuni < 12-aastased) – pärast tõhususannust (neljandat annust)
Uuringu 6 (III faas) alarühmas said 113 osalejat vanuses 5...11 aastat, kes olid eelnevalt saanud 3 Comirnaty annust, 2,6...8,5 kuud pärast 3. annuse saamist Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogrammi) tõhususannuse (neljanda annuse). Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tõhususannuse (neljanda annuse) saanud osalejate jälgimise mediaanaeg oli vähemalt 1,6 kuud.

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tõhususannuse (neljanda annuse) ohutusprofiil oli sarnane sellele, mida täheldati pärast 3 annust. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed osalejatel vanuses 5...11 aastat olid valu süstekohas (> 60%), väsimus (> 40%), peavalu (> 20%) ja müalgia (> 10%).

12-aastased ja vanemad osalejad – pärast Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tõhususannust (neljandat annust)

Uuringu 5 (II/III faas) alarühmas said 107 osalejat vanuses 12...17 aastat, 313 osalejat vanuses 18...55 aastat ja 306 osalejat vanuses 56 aastat ja vanemad, kes olid eelnevalt saanud 3 Comirnaty annust, 5,4...16,9 kuud pärast 3. annuse saamist Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 mikrogrammi) tõhususannuse (neljanda annuse). Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tõhususannuse (neljanda annuse) saanud osalejate jälgimise mediaanaeg oli vähemalt 1,5 kuud.

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tõhususannuse (neljanda annuse) ohutusprofiil oli sarnane sellele, mida täheldati pärast 3 annust. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed 12-aastastel ja vanematel osalejatel olid valu süstekohas (> 60%), väsimus (> 50%), peavalu (> 40%), müalgia (> 20%), külmavärinad (> 10%) ja artralgia (> 10%).

Comirnaty ja Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgsete kogemuste käigus ≥ 5-aastastel isikutel täheldatud kõrvaltoimete tabel

Kliiniliste uuringute käigus täheldatud kõrvaltoimed on loetletud allpool, vastavalt järgmistele esinemissageduse kategooriatele: väga sage (≥ 1/10); sage (≥ 1/100 kuni < 1/10); aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100); harv (≥ 1/10 000 kuni < 1/1000); väga harv (< 1/10 000), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 1. Comirnaty ja Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 kliiniliste uuringute ja Comirnaty turuletulekujärgsete kogemuste käigus ≥ 5-aastastel isikutel esinenud kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoimed
Vere ja lümfisüsteemi häired	Sage	Lümphadenopaatia ^a
Immuunsüsteemi häired	Aeg-ajalt	Ülitundlikkus-reaktsioonid (nt lööve, sügelus, urtikaaria ^b , angioödeem ^b)
	Teadmata	Anafülaksia
Ainevahetus- ja toitumishäired	Aeg-ajalt	Söögiisu vähenemine
Psühhiaatrilised häired	Aeg-ajalt	Unetus
Närvisüsteemi häired	Väga sage	Peavalu
	Aeg-ajalt	Pearinglus ^d , letargia
	Harv	Äge perifeerne näonärvihalvatus ^c
	Teadmata	Paresteesia ^d , hüpesteesia ^d
Südame häired	Väga harv	Müokardiit ^d , perikardiit ^d

Seedetrakti häired	Väga sage	Kõhulahtisus ^d
	Sage	Iiveldus, oksendamine ^d
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Aeg-ajalt	Hüperhidroos, öine higistamine
	Teadmata	Multiformne erüteem ^d
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Väga sage	Artralgia, müalgia
	Aeg-ajalt	Valu jäsemetes ^e
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Teadmata	Vererohke menstruatsioon ⁱ
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage	Valu süstekohas, väsimus, külmavärinad, pürektsia ^f , turse süstekohas
	Sage	Punetus süstekohas ^h
	Aeg-ajalt	Asteenia, halb enesetunne, sügelus süstekohas
	Teadmata	Vaktsineeritud jäseme ulatuslik turse ^d , näo turse ^g

- 5-aastastel ja vanematel osalejatel teatati lümfadenopaatiast sagedamini pärast tõhustusannust ($\leq 2,8\%$) kui pärast esmase vaktsineerimisskeemi annuseid ($\leq 0,9\%$).
- Urtikaaria ja angioödeemi esinemissagedus oli harv.
- Kliinilise uuringu ohutusalase jälgimisperioodi jooksul seisuga 14. november 2020 teatas neli osalejat COVID-19 mRNA vaktsiini rühmas ägedast perifeersest näonärvihalvatusest. Näonärvihalvatus tekkis 37. päeval pärast 1. annuse saamist (osaleja ei saanud 2. annust) ning 3., 9. ja 48. päeval pärast 2. annuse saamist. Platseeborühmas ägeda perifeerse näonärvihalvatuse (ehk paralüüsi) juhtudest ei teatatud.
- Kõrvaltoime tuvastati turuletulekujärgselt.
- Kohaldub vaktsineeritud käsivarrele.
- Teise annuse manustamise järgselt oli pürektsia esinemissagedus suurem kui pärast esimese annuse manustamist.
- Müügiloo andmise järel on teatatud näo tursesest vaktsiini saanud isikutel, kellel on anamneesis dermatoloogiliste täiteainete süsted.
- Lastel vanuses 5...11 aastat esines süstekoha punetust sagedamini (väga sage).
- Enamik juhte näis olevat kerged ja ajutised.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Müokardiit ja perikardiit

Müokardiidi suurenenud risk pärast Comirnaty'ga vaktsineerimist on suurim noorematel meestel (vt lõik 4.4).

Kahes suures Euroopa farmakoepidemioloogilises uuringus hinnati pärast Comirnaty teist annust täiendavat riski noorematel meestel. Ühes uuringus tõendati, et 7 päeva pärast teist annust esines 12...29-aastastel meestel ligikaudu 0,265 (95% usaldusvahemik: 0,255...0,275) täiendavat müokardiidijuhtu 10 000 isiku kohta võrreldes isikutega, kes ei saanud vaktsiini. Teises uuringus esines 16...24-aastastel meestel 28 päeva pärast teist annust 0,56 (95% usaldusvahemik: 0,37...0,74) täiendavat müokardiidijuhtu 10 000 isiku kohta võrreldes isikutega, kes ei saanud vaktsiini.

Piiratud andmed näitavad, et müokardiidi ja perikardiidi tekkerisk pärast Comirnaty'ga vaktsineerimist näib lastel vanuses 5...11 aastat olevat väiksem kui 12...17-aastastel.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu ja lisada partii number, kui see on saadaval.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise andmed on saadaval kliinilises uuringus osalenud 52 uuritava kohta, kellele manustati lahjendusvea tõttu 58 mikrogrammi Comirnaty't. Vaktsiini saajad ei teatanud reaktogeensuse ega kõrvaltoimete esinemissageduse suurenemisest.

Üleannustamise korral on soovitatav jälgida elulisi funktsioone ja vajaduse korral alustada sümptomaatilist ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: vaktsiinid, viraalsed vaktsiinid; ATC-kood: J07BN01

Toimemehhanism

Comirnaty sisaldab modifitseeritud nukleosiidiga mRNA-d, mis on pakitud lipiidsetesse nanoosakestesse, mille abil viiakse mittereplitseeruv RNA peremeesrakkudesse. Selle tulemusena käivitub SARS-CoV-2 S ogavalgu antigeeni transientne ekspressioon. mRNA kodeerib membraanseoselist täispikka ogavalku S, mille kesksel heeliksil on kaks punktmutatsiooni. Nende kahe aminohappe mutatsioon proliiniks lukustab ogavalgu S antigeenselt eelistatud fusiooneelsesse struktuuri. Vaktsiin kutsub esile nii neutraliseerivate antikehade kui ka rakulise immuunvastuse tekke ogavalgu antigeeni vastu, mis võivad osaleda COVID-19 vastases kaitses.

Efektiivsus

Omikrontüve suhtes kohandatud Comirnaty

Immunogeensus lastel vanuses 5...11 aastat (st 5 kuni < 12-aastased) – pärast tõhustusannust (neljas annus)

Uuringu 6 alarühmas said 103 osalejat vanuses 5...11 aastat, kes olid eelnevalt saanud Comirnaty esmase 2-annuselise vaktsineerimisskeemi ja tõhustusannuse, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tõhustusannuse (neljanda annuse). Tulemused hõlmavad immunogeensuse andmeid uuringu 3 võrdlusalarühmast, kus osalenud 5...11-aastased uuritavad said 3 annust Comirnaty. 5...11-aastastest osalejatest, kes said neljanda annuse Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, ja 5...11-aastastest osalejatest, kes said kolmanda annuse Comirnaty't, vastavalt 57,3% ja 58,4% olid uuringueelselt SARS-CoV-2 suhtes seroposiitvused.

Üks kuu pärast Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tõhustusannuse (neljanda annuse) manustamist tekkinud immuunvastus kutsus esile üldiselt sarnased Omicron BA.4/BA.5-spetsiifilised neutraliseerivad tiitrid võrreldes tiitritega võrdlusrühmas, kus osalejad said 3 annust Comirnaty't. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 kutsus esile ka võrdlusrühma tiitritega sarnased võrdlustüvespetsiifilised tiitrid.

Vaktsiini immunogeensuse tulemused pärast tõhustusannuse manustamist 5...11-aastastele osalejatele on esitatud tabelis 2.

Tabel 2. Uuring 6 – geomeetrilise keskmise suhe ja geomeetrilised keskmised tiitrid – osalejad, kelle kohta olid või puudusid tõendid infektsiooni varasema põdemise kohta – vanus 5...11 aastat – hinnatava immunogeensusega populatsioon

SARS-CoV-2 neutraliseerimise analüüs	Proovivõtu ajapunkt ^a	Vaktsiinirühm (nagu määratud/randomiseeritud)				
		Uuring 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5) 10 µg 4. annuse saamisel 1 kuu pärast 4. annust		Uuring 3 Comirnaty 10 µg 3. annuse saamisel 1 kuu pärast 3. annust		Uuring 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5)/Comirnaty 10 µg
		n ^b	GMT ^c (95% CI ^e)	n ^b	GMT ^c (95% CI ^e)	GMR ^d (95% CI ^d)
Omicron BA.4-5 – NT50 (tiiter) ^e	Enne vaksineerimist	102	488,3 (361,9; 658,8)	112	248,3 (187,2; 329,5)	-
	1 kuu	102	2189,9 (1742,8; 2751,7)	113	1393,6 (1175,8; 1651,7)	1,12 (0,92; 1,37)
Võrdlustüvi – NT50 (tiiter) ^e	Enne vaksineerimist	102	2904,0 (2372,6; 3554,5)	113	1323,1 (1055,71; 658,2)	-
	1 kuu	102	8245,9 (7108,9; 9564,9)	113	7235,1 (6331,5; 8267,8)	-

Lühendid: CI = usaldusvahemik (*confidence interval*); GMR = geomeetrilise keskmise suhe (*geometric mean ratio*); GMT = geomeetrilise keskmise tiiter (*geometric mean titre*); LLOQ = kvantifitseerimise alampiir (*lower limit of quantitation*); LS = vähimruut (*least square*); NT50 = 50% neutraliseeriv tiiter; SARS-CoV-2 = raskekujulise ägeda respiratoorse sündroomiga koroonaviirus-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*).

- Uuringuplaaniga kindlaks määratud vereproovi võtmise ajad.
- n = osalejate arv, kellele on antud proovide võtmise ajapunktides konkreetse analüüsi kehtivad ja kindlad analüüsitulemused.
- GMT-d ja kahepoolset 95% usaldusvahemikud arutati tiitrite keskmise logaritmi ja vastavate usaldusvahemike astendamise (Student T jaotuse alusel). Analüüsitulemustele, mille väärtus jäi alla LLOQ, määrati väärtuseks $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- GMR-id ja kahepoolset 95% usaldusvahemikud arutati LS-i keskmiste erinevuste ja vastavate usaldusvahemike astendamise, võttes aluseks logaritmiliselt teisendatud neutraliseerivate tiitrite analüüsi, kasutades uuringueelsel neutraliseerival tiitril (logaritmiline skaala) ja vaktsiinirühmal või vanuserühmal põhinevat lineaarset regressioonimudelit.
- SARS-CoV-2 NT50 määramiseks kasutati valideeritud 384 süvendiga analüüsiplatvormi (originaaltüvi [2020. aasta jaanuaris isoleeritud USA-WA1/2020] ja Omicron B.1.1.529 alamvariant BA.4/BA.5).

Immunogeensus 12-aastastel ja vanematel osalejatel – pärast tõhusustannust (neljandat annust)

Uuringu 5 alarühmas said 105 osalejat vanuses 12...17 aastat, 297 osalejat vanuses 18...55 aastat ja 286 osalejat vanuses 56 aastat ja vanemad, kes olid eelnevalt läbinud Comirnaty 2-annuselise esmase vaksineerimisskeemi ja saanud tõhusustannuse, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tõhusustannuse (neljanda annuse). 12...17-aastastest, 18...55-aastastest ning 56-aastastest ja vanematest osalejatest vastavalt 75,2%, 71,7% ja 61,5% olid uuringueelselt SARS-CoV-2 suhtes seroposiitised.

Omicron BA.4-5 ja võrdlustüvede vastaste 50% neutraliseerivate antikehade tiitrite (NT50) analüüsiandmed 56-aastastel ja vanematel osalejatel, kes said uuringus 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tõhusustannuse (neljanda annuse), võrreldes uuringu 4 alarühmas osalejatega, kes said Comirnaty tõhusustannuse (neljanda annuse), näitasid omikrontüve BA.4-5 vastase reaktsiooni osas Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 paremust võrreldes Comirnaty'ga geomeetrilise keskmise suhte (*geometric mean ratio*, GMR) osas ja mittehalvemust seroloogilise vastuse määrade erinevuse osas ning võrdlustüve vastase immuunvastuse mittehalvemust GMR-i põhjal (tabel 3).

Omicron BA.4/BA.5 vastase NT50 analüüsiandmed 18...55-aastastel osalejatel võrreldes 56-aastaste ja vanemate osalejatega, kes said uuringus 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tõhusustannuse (neljanda annuse), näitasid 18...55-aastaste ja 56-aastaste ja vanemate osalejate võrdluses mittehalvemust nii GMR-i kui ka seroloogilise vastuse määrade erinevuse osas (tabel 3).

Uuringus hinnati ka Omicron BA.4-5 SARS-CoV-2 ja võrdlustüvede vastase NT50 sisaldust enne vaktsineerimist ja 1 kuu pärast vaktsineerimist osalejatel, kes said tõhustusannuse (neljanda annuse) (tabel 4).

Tabel 3. SARS-CoV-2 GMT-d (NT50) ja seroloogilise vastusega osalejate protsentuaalne erinevus 1 kuu pärast vaktsineerimisskeemi – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 uuringust 5 ja Comirnaty uuringu 4 alarühmast – osalejad kelle kohta olid või puudusid tõendid SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta – hinnatava immunogeensusega populatsioon

SARS-CoV-2 GMT-d (NT50) 1 kuu pärast vaktsineerimisskeemi								
SARS-CoV-2 neutraliseerimise analüüs	Uuring 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Uuringu 4 alarühm Comirnaty		Vanuserühmade võrdlus	Vaktsiini- rühmade võrdlus
	18...55-aastased		56-aastased ja vanemad		56-aastased ja vanemad		Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 18...55-aastased / ≥ 56-aastased	≥ 56-aastased Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5/ Comirnaty
	n ^a	GMT ^c (95% CI ^c)	n ^a	GMT ^b (95% CI ^b)	n ^a	GMT ^b (95% CI ^b)	GMR ^c (95% CI ^c)	GMR ^c (95% CI ^c)
Omicron BA.4-5 – NT50 (tiiter) ^d	297	4455,9 (3851,7; 5154,8)	284	4158,1 (3554,8; 4863,8)	282	938,9 (802,3; 1098,8)	0,98 (0,83; 1,16) ^e	2,91 (2,45; 3,44) ^f
Võrdlustüvi – NT50 (tiiter) ^d	-	-	286	16 250,1 (14 499,2; 18 212,4)	289	10 415,5 (9366,7; 11 581,8)	-	1,38 (1,22; 1,56) ^g
Seroloogilise vastusega osalejate osakaalude erinevus 1 kuu pärast vaktsineerimisskeemi								
SARS-CoV-2 neutraliseerimise analüüs	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Uuringu 4 alarühm Comirnaty		Vanuserühmade võrdlus	Vaktsiini- rühmade võrdlus ≥ 56-aastased
	18...55-aastased		56-aastased ja vanemad		56-aastased ja vanemad		Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 18...55-aastased / ≥ 56-aastased	Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5/ Comirnaty
	N ^h	n ⁱ (%) (95% CI ^k)	N ^h	n ⁱ (%) (95% CI ^k)	N ^h	n ⁱ (%) (95% CI ^l)	Erinevus ^k (95% CI ^l)	Erinevus ^k (95% CI ^l)
Omicron BA.4-5 – NT50 (tiiter) ^d	294	180 (61,2) (55,4; 66,8)	282	188 (66,7) (60,8; 72,1)	273	127 (46,5) (40,5; 52,6)	-3,03 (-9,68; 3,63) ^m	26,77 (19,59; 33,95) ⁿ

Lühendid: CI = usaldusvahemik (*confidence interval*); GMR = geomeetrilise keskmise suhe (*geometric mean ratio*); GMT = geomeetrilise keskmise tiiter (*geometric mean titre*); LLOQ = kvantifitseerimise alampiir (*lower limit of quantitation*); LS = vähimruut (*least square*); NT50 = 50% neutraliseeriv tiiter; SARS-CoV-2 = raskekujulise ägeda respiratoorse sündroomiga koroonaviirus-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*).

Märkus. Seroloogiline vastus on määratletud kui ≥ 4-kordne suurenemine võrreldes uuringueelsete näitajatega. Kui uuringueelne näitaja on väiksem kui LLOQ, peetakse vaktsineerimisjärgset analüüsitulemust ≥ 4 × LLOQ seroloogiliseks vastuseks.

a. n = osalejate arv, kellel on antud proovide võtmise ajapunktides konkreetse analüüsi kehtivad ja kindlad analüüsitulemused.

- b. GMT-d ja kahepoolsed 95% usaldusvahemikud arutati tiitrite keskmise logaritmi ja vastavate usaldusvahemike astendamise (Student T jaotuse alusel). Analüüsitulemustele, mille väärtus jäi alla LLOQ, määrati väärtuseks $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- c. GMR-id ja kahepoolsed 95% usaldusvahemikud arutati LS-i keskmiste erinevuste ja vastavate usaldusvahemike astendamise, võttes aluseks logaritmiliselt teisendatud neutraliseerivate tiitrite analüüsi, kasutades uuringueelsel neutraliseerival tiitril (logaritmiline skaala) ja vaktsiinirühmal või vanuserühmal põhinevat lineaarset regressioonimudelit.
- d. SARS-CoV-2 NT50 määramiseks kasutati valideeritud 384 süvendiga analüüsiplatvormi (originaaltüvi [2020. aasta jaanuaris isoleeritud USA-WA1/2020] ja Omicron B.1.1.529 alamvariant BA.4/BA.5).
- e. Mittehalvemus kinnitatakse juhul, kui GMR-i kahepoolse 95% usaldusvahemiku alampiir on $> 0,67$.
- f. Paremus kinnitatakse juhul, kui GMR-i kahepoolse 95% usaldusvahemiku alampiir on > 1 .
- g. Mittehalvemus kinnitatakse juhul, kui GMR-i kahepoolse 95% usaldusvahemiku alampiir on $> 0,67$ ja GMR-i punkthinnang on $\geq 0,8$.
- h. N = osalejate arv, kellel on nii vaktsineerimiseelses ajapunktis kui ka antud proovivõtu ajapunktis tehtud spetsiifiliste analüüside kehtivad ja kindlaksmääratud tulemused. Seda väärtust kasutatakse nimetajana osakaalu arvutamisel.
- f. n = osalejate arv, kellel oli antud analüüsile antud proovivõtu ajapunktis seroloogiline vastus.
- j. Täpne kahepoolne usaldusvahemik, mille arvutamiseks kasutati Clopperi-Pearsoni meetodit.
- k. Osakaalude erinevus, mille väljendamiseks kasutati protsenti.
- l. Miettineni ja Nurmineni meetodil põhinev kahepoolne usaldusvahemik stratifitseeritud osakaalude erinevuse väljatoomiseks uuringueelse neutraliseeriva tiitri kategooria järgi ($<$ mediaan, \geq mediaan). Uuringueelsete neutraliseerivate tiitrite mediaan arutati kahe võrdlusrühma koond andmete põhjal.
- m. Mittehalvemus kinnitatakse juhul, kui seroloogilise vastusega osalejate osakaalude erinevuse kahepoolse 95% usaldusvahemiku alampiir on $> -10\%$.
- n. Mittehalvemus kinnitatakse juhul, kui seroloogilise vastusega osalejate osakaalude erinevuse kahepoolse 95% usaldusvahemiku alampiir on $> -5\%$.

Tabel 4. Geomeetrised keskmised tiitrid – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 alarühmad uuringus 5 – enne ja 1 kuu pärast tõhusustannuse (neljanda annuse) manustamist – 12-aastased ja vanemad osalejad, kelle kohta olid või puudusid tõendid infektsiooni varasema põdemise kohta – hinnatava immunogeensusega populatsioon

SARS-CoV-2 neutraliseerimise analüüs	Proovivõtu ajapunkt ^a	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5					
		12...17-aastased		18...55-aastased		56-aastased ja vanemad	
		n ^b	GMT ^c (95% CI ^c)	n ^b	GMT ^c (95% CI ^c)	n ^b	GMT ^c (95% CI ^c)
Omicron BA.4-5 – NT50 (tiiter) ^d	Enne vaktsineerimist	104	1105,8 (835,1; 1464,3)	294	569,6 (471,4; 688,2)	284	458,2 (365,2; 574,8)
	1 kuu	105	8212,8 (6807,3; 9908,7)	297	4455,9 (3851,7; 5154,8)	284	4158,1 (3554,8; 4863,8)
Võrdlustüvi – NT50 (tiiter) ^d	Enne vaktsineerimist	105	6863,3 (5587,8; 8430,1)	296	4017,3 (3430,7; 4704,1)	284	3690,6 (3082,2; 4419,0)
	1 kuu	105	23 641,3 (20 473,1; 27 299,8)	296	16 323,3 (14 686,5; 18 142,6)	286	16 250,1 (14 686,5; 18 142,6)

Lühendid: CI = usaldusvahemik (*confidence interval*); GMT = geomeetriselise keskmise tiiter (*geometric mean titre*); LLOQ = kvantifitseerimise alampiir (*lower limit of quantitation*); NT50 = 50% neutraliseeriv tiiter; SARS-CoV-2 = raskekujulise ägeda respiratoorse sündroomiga koroonaviirus-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*).

- Uuringuplaaniga kindlaks määratud vereproovi võtmise ajad.
- n = osalejate arv, kellel on antud proovide võtmise ajapunktides konkreetse analüüsi jaoks kehtivad ja kindlad analüüsitulemused.
- GMT-d ja kahepoolsed 95% usaldusvahemikud arutati tiitrite keskmise logaritmi ja vastavate usaldusvahemike astendamise (Student T jaotuse alusel). Analüüsitulemustele, mille väärtus jäi alla LLOQ, määrati väärtuseks $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- SARS-CoV-2 NT50 määramiseks kasutati valideeritud 384 süvendiga analüüsiplatvormi (originaaltüvi [2020. aasta jaanuaris isoleeritud USA-WA1/2020] ja Omicron B.1.1.529 alamvariant BA.4-5).

Comirnaty

Uuring 2 on mitmekeskuseline rahvusvaheline platseebokontrolliga, vaatlejale pimendatud, annust tuvastav, vaktsiinikanditaati valiv I/II/III faasi efektiivsusuuring osalejatel vanuses ≥ 12 aastat. Randomiseerimine stratifitseeriti vanuse järgi: 12...15-aastased, 16...55-aastased või ≥ 56 -aastased, kusjuures vähemalt 40% osalejatest olid ≥ 56 -aastased. Uuringust jäeti välja immuunpuudulikkusega isikud ja COVID-19 eelneva kliinilise või mikrobioloogilise diagnoosiga isikud. Uuringusse kaasati isikud, kellel oli olemasolev stabiilne haigus (määratletud kui haigus, mis ei nõua uuringusse registreerimisele eelnenud 6 nädala jooksul ravi olulist muutmist ega haiglaravi haiguse süvenemise tõttu) ning ka teadaoleva stabiilse, inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV), C-hepatiidi viiruse (HCV) või B-hepatiidi viiruse (HVB) infektsiooniga isikud.

Efektiivsus osalejatel vanuses ≥ 16 aastat – pärast 2 annust

Uuringu 2 II/III faasis randomiseeriti 14. novembriks 2020 kogutud andmeil ligikaudu 44 000 osalejat võrdse suurusega rühmadesse saama 2 annust algselt heakskiidetud COVID-19 mRNA vaktsiini või platseebot. Efektiivsusanalüüsid hõlmasid osalejaid, kes said teise annuse vaktsiini 19...42 päeva jooksul pärast esimest vaktsineerimist. Enamik (93,1%) vaktsineeritudid said teise annuse 19...23 päeva pärast 1. annust. Patsiente plaanitakse jälgida 24 kuud pärast 2. annuse manustamist ohutuse ja COVID-19 vastase efektiivsuse hindamiseks. Kliinilises uuringus osalejad pidid platseebo või COVID-19 mRNA vaktsiini saamiseks tagama, et gripivaktsiini manustamisele eelnev ja järgnev periood oleks vähemalt 14 päeva. Kliinilises uuringus osalejad pidid platseebo või COVID-19 mRNA vaktsiini saamiseks tagama, et enne uuringuandmete kogumise lõpetamist oleks vere-/plasmatoode või immunoglobuliinide manustamisele eelnev ja järgnev periood vähemalt 60 päeva.

Esmase efektiivsuse tulemusnäitaja analüüsi populatsioon hõlmas 36 621 osalejat vanuses ≥ 12 aastat (18 242 COVID-19 mRNA vaktsiini rühmas ja 18 379 platseeborühmas), kellel ei tuvastatud tõendeid

SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta 7 päeva jooksul pärast teise annuse manustamist. Lisaks hõlmas populatsioon 134 osalejat vanuses 16...17 aastat (66 COVID-19 mRNA vaktsiini rühmas ja 68 platseeborühmas) ning 1616 osalejat vanuses ≥ 75 aastat (804 COVID-19 mRNA vaktsiini rühmas ja 812 platseeborühmas).

Esmase efektiivsusanalüüsi ajaks oli osalejaid jälgitud sümptomaatilise COVID-19 suhtes COVID-19 mRNA rühmas kokku 2214 inimaastat ja platseeborühmas kokku 2222 inimaastat.

Raske COVID-19 tekkeriskiga osalejatel, sealhulgas neil, kellel oli üks või mitu kaasuvat haigust, mis suurendavad raske COVID-19 tekkeriski (nt astma, kehamassiindeks (KMI) ≥ 30 kg/m², krooniline kopsuhaigus, suhkurtõbi, hüpertensioon), ei olnud vaktsiini üldises efektiivsuses olulisi kliinilisi erinevusi.

Vaktsiini efektiivsusandmed on esitatud tabelis 5.

Tabel 5. Vaktsiini efektiivsus – COVID-19 esmakordne tekkimine alates 7. päevast pärast 2. annuse saamist, vanuserühmade kaupa – osalejatel puudusid infektsioonitunnused enne 7 päeva möödumist 2. annuse manustamisest – hinnatava efektiivsusega (7 päeva) populatsioon

COVID-19 esmakordne tekkimine alates 7. päevast pärast 2. annuse saamist osalejatel, kelle kohta puudusid tõendid SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta*			
Alarühm	COVID-19 mRNA vaktsiin N ^a = 18 198 Juhud n ^{1b} Jälgimisperioodi kestus ^c (n ^{2d})	Platseebo N ^a = 18 325 Juhud n ^{1b} Jälgimisperioodi kestus ^c (n ^{2d})	Vaktsiini efektiivsuse % (95% CI) ^e
Kõik osalejad	8 2,214 (17 411)	162 2,222 (17 511)	95,0 (90,0; 97,9)
16...64-aastased	7 1,706 (13 549)	143 1,710 (13 618)	95,1 (89,6; 98,1)
≥ 65 -aastased	1 0,508 (3848)	19 0,511 (3880)	94,7 (66,7; 99,9)
65...74-aastased	1 0,406 (3074)	14 0,406 (3095)	92,9 (53,1; 99,8)
≥ 75 -aastased	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1; 100,0)

Märkus. Haigusjuhud kinnitati pöördtranskriptsiooni-polümeraasi ahelreaktsiooniga (*Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction*, RT-PCR) ja vähemalt ühe COVID-19-ga kooskõlas oleva sümptomiga [*Haigusjuhu määratlus: (vähemalt üks järgmistest) palavik, uus või süvenev köha, uus või süvenev düspnoe, külmavärinad, uus või süvenev lihasevalu, uus maitse- või lõhnataju kaotus, valulik kõri, diarröa või oksendamine.]

* Analüüsiti osalejaid, kelle kohta puudusid seroloogilised ja virooloogilised tõendid (7 päeva enne viimast annust) SARS-CoV-2 infektsiooni eelneva põdemise kohta (st N-siduvate antikehade analüüs [seerumis] oli 1. visiidil negatiivne ning SARS-CoV-2 1. ja 2. visiidil nukleiinhappe amplifikatsiooni meetodil (*nucleic acid amplification tests*, NAAT) [ninakaabe] tuvastamatu) ning kelle NAAT-i (ninakaape) uuringutulemused olid negatiivsed igal plaanivälisel visiidil 7 päeva enne 2. annuse manustamist.

- N = konkreetses rühmas osalejate arv.
- n¹ = tulemusnäitajate määratlusele vastavate osalejate arv.
- Antud tulemusnäitaja kogu jälgimisaeg 1000 inimaasta kohta kõigil uuritava tulemusnäitaja riskirühma kuuluvatel osalejatel. COVID-19 haigusjuhtude loendamise periood: 7 päeva pärast 2. annuse manustamist kuni jälgimisperioodi lõpuni.
- n² = tulemusnäitaja riskirühma kuuluvate osalejate arv.
- Vaktsiini efektiivsuse kahepoolne usaldusvahemik (CI) tuletatakse Clopperi ja Pearsoni meetodil, mida kohandatakse jälgimisaja põhised. CI-d kordsuse osas ei kohandatud.

COVID-19 mRNA vaktsiini efektiivsus COVID-19 esmakordse avaldumise ärahoidmisel 2. annuse manustamisest 7 päeva möödumisel 16-aastastel ja vanematel osalejatel, kelle kohta puudusid või esinesid tõendid SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta, oli platseboga võrreldes 94,6% (95% usaldusvahemik 89,6...97,6%).

Lisaks näitasid esmase efektiivsuse tulemusnäitaja alarühmapõhised analüüsid, et efektiivsuse punkthinnangud olid sugude, etniliste rühmade ning raske COVID-19 suure tekkeriskiga seotud kaasuvate haigustega osalejate lõikes sarnased.

Uuendatud efektiivsusanalüüsid viidi läbi täiendavate kinnitatud COVID-19 juhtudega, mis lisandusid pimendatud, platsebokontrolliga järelkontrolli käigus (efektiivsuspopulatsioonis, kuni 6 kuud pärast teise annuse manustamist).

Vaktsiini uuendatud efektiivsusandmed on esitatud tabelis 6.

Tabel 6. Vaktsiini efektiivsus – COVID-19 esmakordne tekkimine alates 7. päevast pärast 2. annuse saamist, vanuserühmade kaupa – osalejad, kelle kohta puudusid tõendid SARS-CoV-2 infektsiooni* varasema põdemise kohta enne 7 päeva möödumist 2. annuse manustamisest – hinnatava efektiivsusega (7 päeva) populatsioon platsebokontrolliga jälgimisperioodi jooksul

Alarühm	COVID-19 mRNA vaktsiin N ^a = 20 998 Juhud n ^{1b} Jälgimisperioodi kestus ^c (n ^{2d})	Platseebo N ^a = 21 096 Juhud n ^{1b} Jälgimisperioodi kestus ^c (n ^{2d})	Vaktsiini efektiivsuse % (95% CI ^e)
Kõik osalejad ^f	77 6,247 (20 712)	850 6,003 (20 713)	91,3 (89,0; 93,2)
16...64-aastased	70 4,859 (15 519)	710 4,654 (15 515)	90,6 (87,9; 92,7)
65-aastased ja vanemad	7 1,233 (4192)	124 1,202 (4226)	94,5 (88,3; 97,8)
65...74-aastased	6 0,994 (3350)	98 0,966 (3379)	94,1 (86,6; 97,9)
75-aastased ja vanemad	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

Märkus. Haigusjuhud kinnitati pöördtranskriptsiooni-polümeraasi ahelreaktsiooniga (RT-PCR) ja vähemalt ühe COVID-19-ga kooskõlas oleva sümptomiga (sümptomid olid muu hulgas palavik, uus või süvenev köha, uus või süvenev düspnoe, külmavärinad, uus või süvenev lihasevalu, uus maitse- või lõhnataju kaotus, valulik kõri, diarröa või oksendamine).

* Analüüsiti osalejaid, kelle kohta puudusid tõendid SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta (st N-siduvate antikehade analüüs [seerumis] oli 1. visiidil negatiivne ning SARS-CoV-2 1. ja 2. visiidil ninakaapega tuvastamatu) ning kelle ninakaape uuringutulemused olid negatiivsed igal plaanivälisel visiidil enne 7 päeva möödumist 2. annuse manustamisest.

- N = konkreetses rühmas osalejate arv.
- n¹ = tulemusnäitajate määratlusele vastavate osalejate arv.
- Antud tulemusnäitaja kogu jälgimisaeg 1000 inimaasta kohta kõigil uuritava tulemusnäitaja riskirühma kuuluvatel osalejatel. COVID-19 haigusjuhtude loendamise periood: 7 päeva pärast 2. annuse manustamist kuni jälgimisperioodi lõpuni.
- n² = tulemusnäitaja riskirühma kuuluvate osalejate arv.
- Vaktsiini efektiivsuse kahepoolne 95% usaldusvahemik (CI) tuletatakse Clopperi ja Pearsoni meetodil, mida kohandatakse jälgimisaja põhised.
- Hõlmas kinnitatud juhte 12...15-aastastel osalejatel: 0 COVID-19 mRNA vaktsiini rühmas; 16 platseeborühmas.

Uuendatud efektiivsusanalüüsis oli COVID-19 mRNA vaktsiini efektiivsus COVID-19 esmakordse avaldumise ennetamisel (hinnatuna alates 7 päeva möödumisest 2. annuse manustamisest perioodil, mil Wuhan/metsiktüüpi ja alfa variandid olid domineerivad tüved) efektiivsuspopulatsioonis osalejatel, kelle kohta puudusid või esinesid tõendid SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta, platseboga võrreldes 91,1% (95% CI 88,8...93,0%).

Lisaks näitasid alarühma uuendatud efektiivsusanalüüsid, et efektiivsuspunktide hinnangud olid sugude, etniliste rühmade ja geograafilise asukoha ning raske COVID-19 suure tekkeriskiga seotud kaasuvate haiguste ja rasvumusega osalejate lõikes sarnased.

Efektiivsus raske COVID-19 vastu

Teiseste efektiivsuse tulemusnäitajate uuendatud efektiivsusanalüüsid kinnitasid, et COVID-19 mRNA vaktsiin aitab ennetada rasket COVID-19.

13. märtsi 2021 seisuga kohaldub vaktsiini efektiivsus raske COVID-19 vastu ainult osalejatele, kes olid või ei olnud varem SARS-CoV-2 infektsiooni põdenud (tabel 7), kuna COVID-19 juhtude arv osalejatel, kellel ei olnud varasemat SARS-CoV-2 infektsiooni, oli sama mis osalejatel, kellel oli või ei olnud varasemat SARS-CoV-2 infektsiooni (nii COVID-19 mRNA vaktsiini kui ka platseeborühmas).

Tabel 7. Vaktsiini efektiivsus – raske COVID-19 esmakordne tekkimine platseebokontrolliga jälgimisperioodi jooksul osalejatel, kes olid või ei olnud varem SARS-CoV-2 infektsiooni põdenud (USA Toidu- ja Ravimiameti (FDA)* andmeil), pärast 1. annuse saamist või alates 7. päevast pärast 2. annuse saamist

	COVID-19 mRNA vaktsiin Juhud n1 ^a Jälgimisperioodi kestus (n2 ^b)	Platseebo Juhud n1 ^a Jälgimisperioodi kestus (n2 ^b)	Vaktsiini efektiivsuse % (95% CI ^c)
Pärast 1. annust ^d	1 8,439 ^e (22 505)	30 8,288 ^e (22 435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 päeva pärast 2. annust ^f	1 6,522 ^g (21 649)	21 6,404 ^g (21 730)	95,3 (70,9; 99,9)

Märkus. Haigusjuhud kinnitati pöördtranskriptsiooni-polümeraasi ahelreaktsiooniga (RT-PCR) ja vähemalt ühe COVID-19-ga kooskõlas oleva sümptomiga (sümptomid olid muu hulgas palavik, uus või süvenev kõha, uus või süvenev düspnoe, külmavärinad, uus või süvenev lihasevalu, uus maitse- või lõhnataju kaotus, valulik kõri, diarröa või oksendamine).

* COVID-19 põhjustatud raske haigus on FDA määratluse kohaselt kinnitatud COVID-19 ja vähemalt üks järgmistest:

- puhkeseisundis esinevad kliinilised nähud, mis viitavad raskele süsteemsele haigusele (hingamissagedus ≥ 30 hingetõmmet minutis, südame löögisagedus ≥ 125 lööki minutis, hapnikuga küllastatus ruumiõhu tingimustes ja merepinna kõrgusel $\leq 93\%$ või arteriaalse vere hapniku osarõhu ja sissehingatud hapniku fraktsiooni suhe < 300 mmHg);
- hingamispuudulikkus [määratletud kui suures koguses hapniku, mitteinvasiivse ventilatsiooni, mehaanilise ventilatsiooni või kehavälise membraanoksügenatsiooni vajadus];
- tõendid šoki tekkimise kohta (süstoolne vererõhk < 90 mmHg, diastoolne vererõhk < 60 mmHg või vasopressorite kasutamise vajadus);
- oluline äge neeru-, maksa- või neuroloogiline funktsioonihäire;
- intensiivraviosakonda viimine;
- surm.

a. n1 = tulemusnäitajate määratlusele vastavate osalejate arv.

b. n2 = tulemusnäitaja riskirühma kuuluvate osalejate arv.

c. Vaktsiini efektiivsuse kahepoolne usaldusvahemik (CI) tuletatakse Clopperi ja Pearsoni meetodil, mida kohandatakse jälgimisaja põhiselt.

d. Efektiivsust hinnati 1. annuse põhjal kogu (muudetud ravikavatsusega) efektiivsuspopulatsioonis, kuhu kuulusid kõik randomiseeritud osalejad, kes said vähemalt ühe annuse uuringuvaktsiini.

e. Antud tulemusnäitaja kogu jälgimisaeg 1000 inimaasta kohta kõigil uuritava tulemusnäitaja riskirühma kuuluvatel osalejatel. COVID-19 haigusjuhtude loendamise periood: pärast 1. annuse manustamist kuni jälgimisperioodi lõpuni.

f. Efektiivsuse hindamisel tugineti hinnatava efektiivsusega (7 päeva) populatsioonil, kuhu kuulusid kõik sobivad randomiseeritud osalejad, kellele tehakse kõik randomiseeritud vaktsineerimised eelnevalt kindlaksmääratud perioodil ja kellel ei ole arsti hinnangul muid olulisi kõrvalekaldeid uuringuplaanist.

g. Antud tulemusnäitaja kogu jälgimisaeg 1000 inimaasta kohta kõigil uuritava tulemusnäitaja riskirühma kuuluvatel osalejatel. COVID-19 haigusjuhtude loendamise periood: 7 päeva pärast 2. annuse manustamist kuni jälgimisperioodi lõpuni.

Efektiivsus ja immunogeensus noorukitel vanuses 12...15 aastat – pärast 2 annust

Uuringu 2 esimeses analüüsis (mis vastab järelkontrolli kestuse mediaanile > 2 kuud pärast 2. annust) 12...15-aastastel noorukitel, kelle kohta puudusid tõendid varasema infektsiooni põdemise kohta, ei esinenud haigusjuhte 1005 vaktsiini saanud osalejal ning esines 16 juhtu 978 platseebot saanud osalejal. Efektiivsuse punkthinnang on 100% (95% usaldusvahemik 75,3; 100,0). Osalejatest, kelle kohta olid või puudusid tõendid varasema infektsiooni põdemise kohta, ei esinenud haigusjuhte 1119 vaktsiini saanud osalejal ning esines 18 juhtu 1110 platseebot saanud osalejal. Ka see näitab, et efektiivsuse punkthinnang on 100% (95% usaldusvahemik 78,1; 100,0).

Uuendatud efektiivsusanalüüsid viidi läbi täiendavate kinnitatud COVID-19 juhtudega, mis lisandusid pimendatud, platseebokontrolliga jälgimise ajal, mis vastab efektiivsuspopulatsioonis järelkontrolli kestusele kuni 6 kuud pärast 2. annust.

Uuringu 2 uuendatud efektiivsusanalüüsis 12...15-aastastel noorukitel, kelle kohta puudusid tõendid varasema infektsiooni põdemise kohta, ei esinenud haigusjuhte 1057 vaktsiini saanud osalejal ning esines 28 juhtu 1030 platseebot saanud osalejal. Perioodil, mil alfa-variant oli domineeriv tüvi, oli efektiivsuse punkthinnang 100% (95% usaldusvahemik 86,8; 100,0). Osalejatest, kelle kohta olid või puudusid tõendid varasema infektsiooni põdemise kohta, ei esinenud haigusjuhte 1119 vaktsiini saanud osalejal ning esines 30 juhtu 1109 platseebot saanud osalejal. Ka see näitab, et efektiivsuse punkthinnang on 100% (95% usaldusvahemik 87,5; 100,0).

Uuringus 2 analüüsiti SARS-CoV-2 neutraliseerivate antikehade tiitreid 1 kuu pärast 2. annust juhuslikult valitud osalejate alarühmas, kellel ei olnud seroloogilisi ega virooloogilisi tõendeid varasema SARS-CoV-2 infektsiooni kohta kuni 1 kuu pärast 2. annust, ning võrreldi 12...15-aastaste noorukite (n = 190) ravivastust 16...25-aastaste osalejate omaga (n = 170).

12...15-aastaste vanuserühma võrdluses 16...25-aastaste vanuserühmaga oli geomeetriliste keskmiste tiitrite (*geometric mean titres*, GMT) suhe 1,76 ja kahepoolne 95% CI 1,47...2,10. Seega, kuna geomeetrilise keskmise suhte [*geometric mean ratio*, GMR] kahepoolse 95% CI alumine piir oli > 0,67, täideti 1,5-kordne mittehalmvuse kriteerium.

Efektiivsus ja immunogeensus lastel vanuses 5...11 aastat (st 5 kuni < 12-aastased) – pärast 2 annust

Uuring 3 on I/II/III faasi uuring, mis hõlmab avatud, vaktsiini annust tuvastavat osa (I faas) ning mitmekeskuselise rahvusvahelise randomiseeritud, platseebokontrolliga (füsioloogiline lahus), vaatlejale pimendatud, efektiivsust hindavat osa (II/III faas), kuhu on kaasatud osalejad vanuses 5...11 aastat. Enamik (94,4%) randomiseeritud, vaktsiini saanud lastest said teise annuse 19...23 päeva pärast 1. annust.

Esialgsed vaktsiini efektiivsust kirjeldavad tulemused 5...11-aastastel lastel, kelle kohta puudusid tõendid SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta, on esitatud tabelis 8. COVID-19 juhtumeid ei täheldatud ei vaktsiinirühmas ega platseeborühmas osalejatel, kelle kohta olid tõendid SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta.

Tabel 8. Vaktsiini efektiivsus – COVID-19 esmakordne tekkimine 7 päeva jooksul pärast 2. annuse saamist: puudusid tõendid infektsiooni esinemise kohta enne 7 päeva möödumist 2. annuse manustamisest – II/III faas – lapsed vanuses 5...11 aastat, hinnatava efektiivsusega populatsioon

COVID-19 esmakordne tekkimine 7 päeva jooksul pärast 2. annuse saamist 5...11-aastastel lastel, kelle kohta puudusid tõendid SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta*			
	COVID-19 mRNA vaktsiin 10 µg/annus N ^a = 1305 Juhud n ^{1b} Jälgimisperioodi kestus ^c (n ^{2d})	Platseebo N ^a = 663 Juhud n ^{1b} Jälgimisperioodi kestus ^c (n ^{2d})	Vaktsiini efektiivsuse % (95% CI)
Lapsed vanuses 5...11 aastat	3 0,322 (1273)	16 0,159 (637)	90,7 (67,7; 98,3)

Märkus. Haigusjuhud kinnitati pöördtranskriptsiooni-polümeraasi ahelreaktsiooniga (RT-PCR) ja vähemalt tühe COVID-19-ga kooskõlas oleva sümptomiga (sümptomid olid muu hulgas palavik, uus või süvenev köha, uus või süvenev düspnoe, külmavärinad, uus või süvenev lihasevalu, uus maitse- või lõhnataju kaotus, valulik kõri, diarröa või oksendamine).

* Analüüsi osalejaid, kelle kohta puudusid tõendid SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta (st N-siduvate antikehade analüüs [seerumis] oli 1. visiidil negatiivne ning SARS-CoV-2 1. ja 2. visiidil ninakaapega tuvastamatu) ning kelle ninakaape uuringutulemused olid negatiivsed igal plaanivälisel visiidil enne 7 päeva möödumist 2. annuse manustamisest.

- N = konkreetsetes rühmas osalejate arv.
- n¹ = tulemusnäitajate määratlusele vastavate osalejate arv.
- Antud tulemusnäitaja kogu jälgimisaeg 1000 inimaasta kohta kõigil uuritava tulemusnäitaja riskirühma kuuluvatel osalejatel. COVID-19 haigusjuhtude loendamise periood: 7 päeva pärast 2. annuse manustamist kuni jälgimisperioodi lõpuni.
- n² = tulemusnäitaja riskirühma kuuluvate osalejate arv.

Eelnevalt täpsustatud hüpoteesil põhinev efektiivsusanalüüs viidi läbi pimendatud, platseebokontrolliga jälgimisperioodi jooksul lisandunud täiendavate kinnitatud COVID-19 juhtudega, mis esindab efektiivsuspopulatsioonis kuni 6-kuulist perioodi pärast 2. annuse manustamist.

Uuringu 3 efektiivsusanalüüsis 5...11-aastastel lastel, kelle kohta puudusid tõendid infektsiooni varasema põdemise kohta, esines 10 juhtu 2703 vaktsiini saanud osalejal ning 42 juhtu 1348 platseebot saanud osalejal. Perioodil, mil delta-variant oli domineeriv tüvi, oli efektiivsuse punkthinnang 88,2% (95% usaldusvahemik 76,2; 94,7). Osalejatel, kelle kohta olid või puudusid tõendid infektsiooni varasema põdemise kohta, esines 12 juhtu 3018 vaktsiini saanud osalejal ning 42 juhtu 1511 platseebot saanud osalejal. Efektiivsuse punkthinnang on 85,7% (95% usaldusvahemik 72,4; 93,2).

Uuringus 3 näitas SARS-CoV-2 50% neutraliseerivate antikehade tiitrite (NT50) analüüs 1 kuu pärast 2. annuse manustamist juhuslikult valitud osalejate alarühmas, kus võrreldi 5...11-aastaseid lapsi (st 5 kuni < 12-aastased) uuringu 3 II/III faasis ja uuringu 2 II/III faasis osalenud 16...25-aastaseid uuritavaid, kelle kohta puudusid seroloogilised või virooloogilised tõendid SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta kuni 1 kuu pärast 2. annust, ning kes vastasid nii GMR-i kui ka seroloogiliste vastuste erinevuse osas etteantud immunogeensandmete ülekandmise kriteeriumidele. Seroloogilise vastuse saavutanuteks loeti need, kes saavutasid SARS-CoV-2 NT50 vähemalt 4-kordse suurenemise võrreldes uuringueelsete näitajatega (enne 1. annuse saamist).

SARS-CoV-2 NT50 GMR 1 kuu pärast 2. annust oli 5...11-aastastel lastel (st 5 kuni < 12-aastastel) võrreldes noorte täiskasvanutega vanuses 16...25 aastat 1,04 (kahepoolne 95% usaldusvahemik: 0,93; 1,18). Osalejate hulgas, kelle kohta puudusid tõendid SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta kuni 1 kuu pärast 2. annust, tekkis 99,2%-l 5...11-aastastest lastest ja 99,2%-l 16...25-aastastest osalejatest seroloogiline vastus 1 kuu pärast 2. annust. Seroloogilise vastusega osalejate osakaalu erinevus kahe vanuserühma vahel (lapsed – noored täiskasvanud) oli 0,0% (kahepoolne 95% usaldusvahemik: -2,0%; 2,2%). Need andmed on esitatud tabelis 9.

Tabel 9. 50% neutraliseerivate antikehade tiitri geomeetrilise keskmise suhte kokkuvõtte ja seroloogilise vastusega osalejate osakaalude erinevus – 5...11-aastaste laste võrdlus (uuring 3) 16...25-aastaste osalejatega (uuring 2) – osalejad, kelle kohta puudusid tõendid infektsiooni varasema põdemise kohta kuni 1 kuu pärast 2. annust – immunogeensusandmete ülekandmise alarühm – II/III faas – hinnatava immunogeensususega populatsioon

		COVID-19 mRNA vaktsiin		5...11 aastat/ 16...25 aastat	
		10 µg/annus 5...11 aastat N ^a = 264	30 µg/annus 16...25 aastat N ^a = 253		
	Ajapunkt ^b	GMT ^c (95% CI ^c)	GMT ^c (95% CI ^c)	GMR ^d (95% CI ^d)	Immunogeensus- andmete ülekandmise eesmärk saavutatud ^e (jah/ei)
50% neutraliseeriva tiitri geomeetriline keskmine (GMT^c)	1 kuu pärast 2. annust	1197,6 (1106,1; 1296,6)	1146,5 (1045,5; 1257,2)	1,04 (0,93; 1,18)	Jah
	Ajapunkt ^b	n ^g (%) (95% CI ^h)	n ^g (%) (95% CI ^h)	Erinevus % ⁱ (95% CI ^j)	Immunogeensus- andmete ülekandmise eesmärk saavutatud ^k (jah/ei)
Seroloogilise vastuse määr (%) 50% neutraliseeriva tiitri korral^f	1 kuu pärast 2. annust	262 (99,2) (97,3; 99,9)	251 (99,2) (97,2; 99,9)	0,0 (-2,0; 2,2)	Jah

Lühendid: CI = usaldusvahemik (*confidence interval*); GMR = geomeetrilise keskmise suhte (*geometric mean ratio*); GMT = geomeetrilise keskmise tiiter (*geometric mean titre*); LLOQ = kvantifitseerimise alampiir (*lower limit of quantitation*); NAAT = nukleiinhappe võimendusmeetod (*nucleic acid amplification test*); NT50 = 50% neutraliseeriv tiiter; SARS-CoV-2 = raskekujulise ägeda respiratoorse sündroomiga koroonaviirus-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*).

Märkus. Analüüsi osalejaid, kelle kohta puudusid seroloogilised ja virooloogilised tõendid (kuni 1 kuu pärast 2. annuse järgselt kogutud vereproovi) SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta (st N-siduvate antikehade analüüs [seerumis] oli 1. annuse visiidil ja 1 kuu pärast 2. annust negatiivne ning SARS-CoV-2 1. ja 2. annuse visiidil ninakaapega tuvastamatu ning kelle ninakaape uuringutulemused olid negatiivsed igal plaanivälisel visiidil kuni 1 kuu pärast 2. annuse järgselt kogutud vereproovi) ja kelle anamneesis ei olnud COVID-19.

Märkus. Seroloogiline vastus on määratletud kui NT50 ≥ 4-kordne suurenemine võrreldes uuringueelsete näitajatega (enne 1. annust). Kui uuringueelne näitaja on väiksem kui LLOQ, peetakse vaktsineerimisjärgset analüüsitulemust ≥ 4 × LLOQ seroloogiliseks vastuseks.

- N = Osalejate arv, kellel on enne vaktsineerimist ja 1 kuu pärast 2. annust kehtivad ja kindlad analüüsitulemused. Need väärtused on ka nimetajad, mida kasutatakse seroloogilise vastuse määrade osakaalude arutamisel.
- Uuringuplaaniga kindlaks määratud vereproovi võtmise ajad.
- GMT-d ja kahepoolsed 95% usaldusvahemikud arutati tiitrite keskmise logaritmi ja vastavate usaldusvahemike astendamise (Student T jaotuse alusel). Analüüsitulemustele, mille väärtus jäi alla LLOQ, määrati väärtuseks 0,5 × LLOQ.
- GMR-id ja kahepoolsed 95% usaldusvahemikud arutati tiitrite logaritmidest keskmiste erinevuste (vanus 5...11 aastat miinus vanus 16...25 aastat) ja vastavate usaldusvahemike astendamise (Student T jaotuse alusel).
- GMT-põhine immunogeensusandmete ülekandmine kinnitatakse juhul, kui GMR-i kahepoolse 95% usaldusvahemiku alampiir on > 0,67 ja GMR-i punkthinnang on ≥ 0,8.
- SARS-CoV-2 NT50 määramiseks kasutati SARS-CoV-2 mNeonGreeni viiruse mikroneutraliseerimise analüüsi. Analüüsis kasutatakse USA_WA1/2020 tüvest pärinevat fluorestseeruvat reporterviirust ja viiruse

neutraliseerimise kinnitamiseks kasutatakse Vero rakukultuuride monokihte. Näidis-NT50 määratletakse kui vastastikune seerumilahjendus, mille korral 50% viirusest neutraliseeritakse.

- g. n = osalejate arv, kellel tuvastati 1 kuu pärast 2. annust NT50 põhjal seroloogiline vastus.
- h. Täpne kahepoolne usaldusvahemik, mille arvutamiseks kasutati Clopperi-Pearsoni meetodit.
- i. Osakaalude erinevus, mille väljendamiseks kasutati protsenti (vanus 5...11 aastat miinus vanus 16...25 aastat).
- j. Kahepoolne usaldusvahemik (Miettineni ja Nurmineni meetodi põhjal) osakaalude erinevuse väljatoomiseks, mille väljendamiseks kasutati protsenti.
- k. Seroloogilise vastuse määrale tuginev immunogeensusandmete ülekandmine kinnitatakse juhul, kui seroloogilise vastuse erinevuse kahepoolse 95% usaldusvahemiku alampiir on suurem kui $-10,0\%$.

Immunogeensus lastel vanuses 5...11 aastat (st 5 kuni < 12-aastased) – pärast tõhustusannust
Uuringus 3 manustati Comirnaty tõhustusannus 401-le juhuslikult valitud osalejale. Tõhustussannuse efektiivsus lastel vanuses 5...11 aastat tuletatakse immunogeensususe põhjal. Immunogeensususe hindamiseks määrati SARS-CoV-2 võrdlustüve (USA_WA1/2020) NT50. Üks kuu pärast tõhustusannuse saamist näitasid NT50 analüüsid GMT-de olulist suurenemist 5...11-aastastel lastel, kelle kohta puudusid kuni 1 kuu pärast 2. annuse ja tõhustusannuse saamist seroloogilised ja virooloogilised tõendid varasema SARS-CoV-2 infektsiooni kohta. See analüüs on kokku võetud tabelis 10.

Tabel 10. Geomeetriliste keskmiste tiitrite kokkuvõte – NT50 – osalejad, kelle kohta puuduvad tõendid infektsiooni varasema põdemise kohta – II/III faas – immunogeensususe alarühm – 5...11-aastased – hinnatava immunogeensususega populatsioon

	Proovivõtu ajapunkt ^a		
	1 kuu pärast tõhustusannust ($n^b = 67$)	1 kuu pärast 2. annust ($n^b = 96$)	1 kuu pärast tõhustusannust/ 1 kuu pärast 2. annust
Analüüs	GMT ^c (95% CI ^e)	GMT ^c (95% CI ^e)	GMR ^d (95% CI ^d)
SARS-CoV-2 neutraliseerimise analüüs – NT50 (tiiter)	2720,9 (2280,1; 3247,0)	1253,9 (1116,0; 1408,9)	2,17 (1,76; 2,68)

Lühendid: CI = usaldusvahemik (*confidence interval*); GMR = geomeetrilise keskmise suhe (*geometric mean ratio*); GMT = geomeetrilise keskmise tiiter (*geometric mean titre*); LLOQ = kvantifitseerimise alampiir (*lower limit of quantitation*); NT50 = 50% neutraliseeriv tiiter; SARS-CoV-2 = raskekujulise ägeda respiratoorse sündroomiga koroonaviirus-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*).

- a. Uuringuplaaniga kindlaks määratud vereproovi võtmise ajad.
- b. n = osalejate arv, kellel on antud annuse / proovide võtmise ajapunktides konkreetse analüüsi jaoks kehtivad ja kindlad analüüsitulemused.
- c. GMT-d ja kahepoolsed 95% usaldusvahemikud arvutati tiitrite keskmise logaritmi ja vastavate usaldusvahemike astendamise (Student T jaotuse alusel). Analüüsitulemustele, mille väärtus jäi alla LLOQ, määrati väärtuseks $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- d. GMR-id ja kahepoolsed 95% usaldusvahemikud arvutati tiitrite logaritmidest keskmiste erinevuste (1 kuu pärast tõhustusannust miinus 1 kuu pärast 2. annust) ja vastavate usaldusvahemike astendamise (Student T jaotuse alusel).

Lapsed

Euroopa Raviamet on peatanud kohustuse esitada Comirnaty'ga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta COVID-19 ennetamises (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Ei kohaldata.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Korduvtoksilisuse, reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Üldine toksilisus

Rottidel, kellele manustati intramuskulaarselt Comirnaty't (inimesele mõeldud 3 täisannust üks kord nädalas, mille tagajärjel on kontsentratsioonid rottidel kehakaalu erinevuste tõttu suhteliselt suuremad), tekkisid süstekoha tursed ja erütem ning suurenes vere valgeliblede (sh basofiilide ja eosinofiilide) arv, mis on kooskõlas põletikulise ravivastusega; lisaks täheldati portaalhepatotsüütide vakuoliseerumist (ilma maksakahjustusteta). Kõik toimed olid pöörduvad.

Genotoksilisus/kartsinogeensus

Genotoksilisuse ega kartsinogeensusu uuringuid ei tehtud. Eeldatakse, et vaktsiini koostisosadel (lipiidid ja mRNA) ei ole genotoksilist potentsiaali.

Reproduktsioonitoksilisus

Reproduktsiooni- ja arengutoksilisust uuriti rottidega tehtud fertiilsuse ja arengutoksilisuse kombineeritud uuringus, kus emasetele rottidele manustati intramuskulaarselt Comirnaty't enne paaritumist ja tiinuse ajal (inimesele mõeldud 4 täisannust, mille tagajärjel on kontsentratsioonid rottidel kehakaalu erinevuste tõttu suhteliselt suuremad; annused manustati ajavahemikus alates 21. päevast enne paaritumist kuni 20. tiinuspäevani). SARS-CoV-2 neutraliseerivad antikehareaktsioonid tekkisid nii emasloomadel (ajavahemikus alates enne paaritumist kuni uuringu lõpuni 21. postnataalsel päeval) kui ka loodetel ja järglastel. Vaktsiiniga seotud toimeid emasloomade viljakusele, tiinusele ega embrüofetaalsele/järglaste arengule ei olnud. Vaktsiini platsentabarjääri läbimise või piimaga eritumise kohta andmed puuduvad.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

((4-hüdroksübutüül)asaandiüül)bis(heksaan-6,1-diüül)bis(2-heksüüldekanoaat) (ALC-0315)

2-[(polüetüleenglükool)-2000]-N,N-ditetradetsüülatssetamiid (ALC-0159)

1,2-distearoüül-sn-glütsero-3-fosfokoliin (DSPC)

Kolesterool

Trometamool

Trometamoolvesinikkloriid

Sahharoos

Süstevesi

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata vial

Külmunud vial

2 aastat säilitamisel temperatuuril -90 °C ... -60 °C .

Vaktsiin tarnitakse külmutatult temperatuuril -90 °C ... -60 °C . Külmutatud vaktsiini võib hoida pärast kättesaamist temperatuuril -90 °C ... -60 °C või 2 °C ... 8 °C .

Kui vialle on säilitatud külmutatult temperatuuril -90 °C ... -60 °C , võib vaktsiini 10 vialiga pakendid lasta üles sulada temperatuuril 2 °C ... 8 °C 4 tunni jooksul või üksikud vialid lasta üles sulada toatemperatuuril (kuni 30 °C) 30 minuti jooksul.

Ülessulanud viaal

10 nädalat säilitamist ja transportimist temperatuuril 2 °C...8 °C 2 aastase kõlblikkusaja jooksul.

- Pärast vaktsiini võtmist temperatuurile 2 °C...8 °C tuleb uuendada väliskarbil olevat kõlblikkusaega ja vaktsiin tuleb enne selle möödumist ära kasutada või hävitada. Algne kõlblikkusaeg tuleb läbi kriipsutada.
- Kui vaktsiin tarnitakse temperatuuril 2 °C...8 °C, tuleb seda hoida temperatuuril 2 °C...8 °C. Veenduge, et välispakendil olev kõlblikkusaeg oleks uuendatud, et kajastada kõlblikkusaega külmkapis säilitamisel, ning et algne kõlblikkusaeg oleks läbi kriipsutatud.

Avamata viaale võib hoida enne kasutamist kuni 12 tundi temperatuuril 8 °C...30 °C.

Ülessulanud viaale võib käsitseda tavapärase valgustusega tubastes tingimustes.

Ülessulanud vaktsiini ei tohi uuesti külmutada.

Külmkapist väljavõetud vaktsiini käsitlemine erinevatel temperatuuridel

- Stabiilsusandmed näitavad, et ravim säilib avamata viaalis kuni 10 nädalat, kui seda hoitakse temperatuuril -2 °C...2 °C 10-nädalase säilitusaja jooksul temperatuuril 2 °C...8 °C.
- Stabiilsusandmed näitavad, et viaali võib hoida kuni 24 tundi temperatuuril 8 °C...30 °C, sealhulgas kuni 12 tundi pärast korgi esmakordset läbistamist.

See teave on mõeldud tervishoiutöötajate juhendamiseks ainult ajutiste temperatuurikõikumiste korral.

Lahjendatud ravim

Pärast lahjendamist naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega on dispersiooni kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus tõestatud 12 tunni jooksul temperatuuril 2 °C...30 °C, see hõlmab kuni 6 tunni pikkust transpordiaega. Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada, v.a juhud, mil lahjendamismeetod välistab mikrobioloogilise saastatuse riski. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab kasutusaegse säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida sügavkülmas temperatuuril -90 °C...-60 °C.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Säilitamise ajal tuleb vähendada valguse ligipääsu ning kaitsta otsese päikesevalguse ja ultraviolettkiirguse eest.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi ülessulamist ja lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

1,3 ml süstedispersiooni kontsentrati 2 ml läbipaistvas mitmeannuselises viaalis (I tüüpi klaasist), mis on suletud punnkorgi (sünteesilisest broombutüülkummist) ja kinnitatud alumiiniumümbrisega, millel on eemaldatav oranž plastkate. Ühes viaalis on 10 annust, vt lõik 6.6.

Pakendi suurused: 10 viaali või 195 viaali.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kasutamiseelse käsitlemise juhend

Süstedispersiooni steriilsuse tagamiseks peab Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 ettevalmistav tervishoiutöötaja järgima aseptika nõudeid.

- **Veenduge**, et viaalil oleks **oranž plastkate** ja ravimi ja ravimi nimetus oleks **Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogrammi)/annuses süstedispersiooni kontsentratsioon** (5...11-aastased lapsed).
- Kui viaalil on muu ravimi nimetus, vt vastava ravimvormi ravimi omaduste kokkuvõtet.
- Kui viaale hoitakse külmutatuna, tuleb need enne kasutamist lasta üles sulada. Külmunud viaalid tuleb ülessulamiseks viia ruumi, mille temperatuur on 2 °C...8 °C; 10 viaaliga pakendi ülessulamine võib võtta 4 tundi. Enne kasutamist tuleb veenduda, et viaalid oleks täielikult üles sulanud.
- Pärast viaalide võtmist temperatuurile 2 °C...8 °C tuleb uuendada karbil olevat kõlblikkusaega.
- Avamata viaale võib **hoida kuni 10 nädalat temperatuuril 2 °C...8 °C**, ületamata trükitud kõlblikkusaega (EXP).
- Teise võimalusena võib üksikuid külmutatud viaale lasta üles sulada 30 minuti jooksul temperatuuril kuni 30 °C.
- Enne kasutamist võib avamata viaale hoida kuni 12 tundi temperatuuril kuni 30 °C. Ülessulanud viaale võib käsitseda tavapärase valgustusega tubastes tingimustes.

Lahjendamine

- Laske ülessulanud dispersiooniga viaalil soojeneda toatemperatuurini ning enne lahjendamist pöörake seda ettevaatlikult 10 korda ümber. Mitte loksutada.
- Enne lahjendamist võib ülessulanud dispersioon sisaldada valgeid või valkjaid läbipaistmatuid amorfseid osakesi.
- Ülessulatatud vaktsiini tuleb lahjendada originaalviaalis **1,3 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega**, kasutades 21 G või peenemat nõela ja järgides aseptika nõudeid.
- Enne nõela väljatõmbamist viaali punnkorgist tasakaalustage rõhk viaalis, tõmmates tühja lahjendussüstlasse 1,3 ml õhku.
- Pöörake viaale lahjendatud dispersiooniga ettevaatlikult 10 korda ümber. Mitte loksutada.
- Lahjendatud vaktsiin peab olema valge kuni valkjas, ilma nähtavate osakesteta dispersioon. Kui lahjendatud vaktsiinis on nähtavaid osakesi või kui selle värv on muutunud, ei tohi seda kasutada.
- Pärast lahjendamist tuleb viaalidele märkida õige **hävitamise kuupäev ja kellaeg**.
- **Pärast lahjendamist** hoida temperatuuril 2 °C...30 °C ja kasutada **12 tunni** jooksul.
- Lahjendatud dispersiooni ei tohi lasta külmuda ja seda ei tohi loksutada. Kui hoiate lahjendatud dispersiooni külmkapis, laske sellel enne kasutamist toatemperatuurini soojeneda.

0,2 ml annuste ettevalmistamine

- Pärast lahjendamist sisaldab viaal 2,6 ml ning sellest saab välja tõmmata kümme 0,2 ml annust.
- Järgides aseptika nõudeid puhastage viaali punnkork ühekordse antiseptilise tampooniga.
- Tõmmake viaalist 0,2 ml Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 lastele vanuses 5...11 aastat. Kümne annuse väljatõmbamiseks ühest viaalist tuleb kasutada **väikese tühimahuga süstlaid ja/või nõelu**. Süstla ja nõela kombinatsiooni tühimaht ei tohi olla suurem kui 35 mikrolitrit. Standardsete süstalde ja nõelte kasutamise korral ei pruugi ühes viaalis olla kümnenda annuse väljatõmbamiseks piisavalt vaktsiini.
- Üks vaktsiiniannus peab olema 0,2 ml.
- Kui viaali jäänud vaktsiinist ei piisa täielikuks 0,2 ml annuseks, tuleb viaal ja järelejäänud vaktsiin hävitada.
- Hävitage kasutamata vaktsiin 12 tunni möödumisel pärast lahjendamist.

Hävitamine

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Saksamaa
Telefon: +49 6131 9084-0
Faks: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

8. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/20/1528/011
EU/1/20/1528/012

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 21. detsember 2020
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 10. oktoober 2022

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogrammi)/annuses süstedispersioon
COVID-19 mRNA vaktsiin

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Ravim on üheannuselises või mitmeannuselises sinise plastkorgiga viaalis. Enne kasutamist mitte lahjendada.

Üks üheannuseline viaal sisaldab ühte 0,3 ml annust, vt lõigud 4.2 ja 6.6.

Üks mitmeannuseline viaal (2,25 ml) sisaldab kuut 0,3 ml annust, vt lõigud 4.2 ja 6.6.

Üks annus (0,3 ml) sisaldab 5 mikrogrammi tosinameraani ja 5 mikrogrammi famtosinameraani, COVID-19 mRNA vaktsiini (modifitseeritud nukleosiidiga, lipiidsetes nanoosakestes).

Tosinameraan on üheaheelaline 5'-cap struktuuriga informatsiooni-RNA (*messenger RNA*, mRNA), toodetud *in vitro* rakuvaba transkriptsiooni teel vastavat SARS-CoV-2 (Original) viiruse ogavalku (S-valku) kodeerivalt matriits-DNA-lt. Famtosinameraan on üheaheelaline 5'-cap struktuuriga informatsiooni-RNA (*messenger RNA*, mRNA), toodetud *in vitro* rakuvaba transkriptsiooni teel vastavat SARS-CoV-2 (Omicron BA.4-5) viiruse ogavalku (S-valku) kodeerivalt matriits-DNA-lt.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstedispersioon.

Vaktsiin on selge kuni kergelt pärleandav külmutatud dispersioon (pH 6,9...7,9).

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogrammi)/annuses süstedispersioon on näidustatud 5...11-aastaste laste aktiivseks immuniseerimiseks, et ennetada SARS-CoV-2 poolt põhjustatud COVID-19 (vt lõigud 4.2 ja 5.1).

Vaktsiini kasutamine peab toimuma kooskõlas ametlike juhenditega.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Lapsed vanuses 5...11 aastat (st 5 kuni < 12-aastased)

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 manustatakse ühe 0,3 ml intramuskulaarse süstena 5...11-aastastele lastele, olenemata sellest, kas vaktsineeritavat on eelnevalt COVID-19 vastu vaktsineeritud või mitte (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Isikutele, keda on eelnevalt COVID-19 vastu vaksineeritud, tuleb Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 manustada vähemalt 3 kuud pärast COVID-19 vaktsiini viimase annuse saamist.

Raske immuunpuudulikkusega 5-aastased ja vanemad isikud

Isikutele, kellel on raske immuunpuudulikkus, võib manustada täiendavaid annuseid riiklike juhendite kohaselt (vt lõik 4.4).

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogrammi)/annuses võib kasutada ainult 5...11-aastastel lastel.

Lapsed

Kuuekuustele ja vanematele imikutele ning kuni 4-aastastele lastele on saadaval lastele mõeldud ravimvormid. Üksikasjad leiate teiste ravimvormide ravimi omaduste kokkuvõttest.

Vaktsiini ohutus ja efektiivsus imikutel vanuses < 6 kuud ei ole veel tõestatud.

Manustamisviis

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogrammi)/annuses süstedispersiooni tuleb manustada intramuskulaarselt (vt lõik 6.6). Enne kasutamist mitte lahjendada.

Eelistatud süste koht on õlavarre deltalihas.

Vaktsiini ei tohi süstida intravaskulaarselt, subkutaanselt ega intradermaalselt.

Vaktsiini ei tohi segada samas süstlas mitte ühegi teise vaktsiini ega ravimpreparaadiga.

Ettevaatusabinõud enne vaktsiini manustamist vt lõik 4.4.

Vaktsiini ülessulamise, käsitlemise ja hävitamise juhised vt lõik 6.6.

Üheannuselised viaalid

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 üheannuselised viaalid sisaldavad ühte 0,3 ml vaktsiiniannust.

- Tõmmake välja üks 0,3 ml annus Comirnaty Original/Omicron BA.4-5;
- hävitage viaal ja järelejäänud vaktsiin;
- annuse saamiseks ei tohi kokku koguda vaktsiinijääke erinevatest viaalidest.

Mitmeannuselised viaalid

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 mitmeannuselised viaalid sisaldavad kuut 0,3 ml vaktsiiniannust. 6 annuse väljatõmbamiseks ühest viaalist tuleb kasutada väikese tühimahuga süstlaid ja/või nõelu. Süstla ja nõela kombinatsiooni tühimaht ei tohi olla suurem kui 35 mikrolitrit. Standardsete süstalde ja nõelte kasutamise korral ei pruugi ühes viaalis olla kuuenda annuse väljatõmbamiseks piisavalt vaktsiini. Järgmised nõuded kohalduvad olenemata süstla ja nõela tüübist:

- üks vaktsiiniannus peab olema 0,3 ml;
- kui viaali jäänud vaktsiinist ei piisa täielikuks 0,3 ml annuseks, tuleb viaal ja järelejäänud vaktsiin hävitada;
- annuse saamiseks ei tohi kokku koguda vaktsiinijääke erinevatest viaalidest.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Üldised soovitused

Ülitundlikkus ja anafülaksia

Teatud on anafülaksia juhtudest. Vaktsiini manustamise järgselt tekkida võiva anafülaktilise reaktsiooni korral peab olema kiiresti kättesaadav asjakohane meditsiiniline abi ja järelevalve.

Vaktsineeritud tuleb pärast vaktsiini manustamist vähemalt 15 minutit hoolikalt jälgida. Neile, kellel tekkis pärast Comirnaty eelneva annuse manustamist anafülaksia, et tohi järgmist annust manustada.

Müokardiit ja perikardiit

Comirnaty'ga vaktsineerimise järel esineb müokardiidi ja perikardiidi suurenenud risk. Need seisundid võivad tekkida juba mõne päeva jooksul pärast vaktsineerimist ja on esinenud peamiselt 14 päeva jooksul pärast vaktsineerimist. Neid on täheldatud sagedamini pärast teist vaktsineerimist ja sagedamini noorematel meestel (vt lõik 4.8). Olemasolevad andmed näitavad, et enamik juhte paraneb. Mõnedel juhtudel oli vajalik intensiivravi ning on esinenud surmaga lõppenud juhte.

Tervishoiutöötajad peavad olema valvsad müokardiidi ja perikardiidi nähtude ja sümptomite suhtes. Vaktsineeritavatele (sh lapsevanematele ja hooldajatele) tuleb selgitada, et nad pöörduksid otsekohe arsti poole, kui neil tekivad pärast vaktsineerimist müokardiidile või perikardiidile viitavad sümptomid, näiteks (äge ja püsiv) rindkerevalu, raskendatud hingamine või südamepekslemine.

Tervishoiutöötajad peavad selle seisundi diagnoosimisel ja ravimisel järgima ravijuhendit ja/või konsulteerima spetsialistidega.

Ärevusega seotud reaktsioonid

Seoses vaktsineerimisprotseduuriga võivad tekkida ärevusega seotud reaktsioonid, sh vasovagaalsed reaktsioonid (sünkoop), hüperventilatsioon või stressiga seotud reaktsioonid (nt pearinglus, palpitatsioonid, südame löögisageduse kiirenemine, vererõhu muutused, paresteesia, hüpesteesia ja higistamine). Stressiga seotud reaktsioonid on ajutised ja isemööduvad. Inimestel soovitatakse pöörduda vaktsineerija poole ning paluda neil sümptomeid hinnata. Minestamise tagajärjel tekkida võivate vigastuste vältimiseks tuleb kindlasti tarvitusele võtta ettevaatusabinõud.

Kaasuvad haigused

Palavikuga kulgeva ägeda haigusega või ägeda infektsiooniga isikutel tuleb vaktsineerimine edasi lükata. Kerge infektsiooni ja/või madala palaviku korral ei pea vaktsineerimisega ootama.

Trombotsütopeeniat ja hüübimishäired

Nagu teiste intramuskulaarsete süstete puhul, tuleb vaktsiini manustada ettevaatusega isikutele, kes saavad ravi antikoagulantidega või kellel on trombotsütopeenia või mis tahes hüübimishäire (nt hemofiilia), kuna neil isikutel võib pärast intramuskulaarset manustamist tekkida veritsus või verevalumid.

Immuunpuudulikkusega isikud

Immuunpuudulikkusega isikutel, sh immunosuppressantidega ravi saavatel isikutel ei ole vaktsiini efektiivsust ja ohutust hinnatud. Immuunpuudulikkusega isikutel võib Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 olla vähem efektiivne.

Kaitse kestus

Vaktsiini pakutava kaitse kestus ei ole teada, kuna seda alles piiritletakse käimasolevate kliiniliste uuringutega.

Vaktsiini efektiivsuse piirangud

Nagu kõikide vaktsiinide puhul, ei pruugi ka Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 olla efektiivne kõigil vaktsineeritudel. Täieliku kaitse tekkimiseks pärast vaktsineerimist võib kuluda kuni 7 päeva.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole uuritud.

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 manustamist koos teiste vaktsiinidega ei ole uuritud.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 kasutamise kohta raseduse ajal andmed veel puuduvad.

Samas, suur hulk vaatlusandmeid rasedate kohta, keda vaktsineeriti algselt heakskiidetud Comirnaty vaktsiiniga raseduse teisel ja kolmandal trimestril, ei ole näidanud ebasoodsa lõpptulemusega raseduste sagenemist. Ehkki andmed raseduse lõpptulemuste kohta pärast vaktsineerimist esimesel trimestril on hetkel piiratud, ei ole täheldatud raseduse katkemise riski suurenemist. Loomkatsed ei näita otsest ega kaudset kahjulikku toimet rasedusele, embrüofetaalsele arengule, sünnitusele ega postnataalsele arengule (vt lõik 5.3). Teiste vaktsiinivariantide kohta saadaolevate andmete põhjal võib Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 kasutada raseduse ajal.

Imetamine

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 kasutamise kohta imetamise ajal andmed veel puuduvad.

Samas, kuna vaktsiini süsteemne toime imetaval naisel on ebaoluline, siis toimet rinnaga toidetavale vastsündinule/imikule ei ole oodata. Pärast algselt heakskiidetud Comirnaty vaktsiiniga vaktsineerimist rinnaga toitvate naiste vaatlusandmed ei ole näidanud kõrvaltoimete riski rinnaga toidetavatele vastsündinutele/imikutele. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 võib kasutada imetamise ajal.

Fertiilsus

Loomkatsed ei näita otsest ega kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Samas võivad mõned lõigus 4.8 mainitud kõrvaltoimed ajutiselt mõjutada teie autojuhtimise või masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 ohutusandmed on tuletatud Comirnaty ja omikrontüve suhtes kohandatud ohutusandmetest.

Comirnaty

Lapsed vanuses 5...11 aastat (st 5 kuni < 12-aastased) – pärast 2 annust

Uuringus 3 manustati kokku 3109 lapsele vanuses 5...11 aastat vähemalt üks annus algselt heakskiidetud Comirnaty 10 µg vaktsiini ja kokku 1538 lapsele vanuses 5...11 aastat manustati platseebot. Uuringu 3 II/III faasi analüüsimise ajaks andmete kogumise lõppkuupäevaga 20. mai 2022 oli 2206 (1481 Comirnaty 10 µg rühmas ja 725 platseeborühmas) last jälgitud platseebokontrolliga,

pimendatud jälgimisperioodil ≥ 4 kuud pärast teise annuse manustamist. Uuringu 3 ohutushindamine on käimas.

Comirnaty üldine ohutusprofiil 5...11 aastastel osalejatel sarnanes ≥ 16 -aastaste osalejate omaga. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed 5...11-aastastel lastel, kes said kaks annust, olid valu süstekohas ($> 80\%$), väsimus ($> 50\%$), peavalu ($> 30\%$), punetus ja turse süstekohas ($\geq 20\%$), müalgia, külmavärinad ja diarröa ($> 10\%$).

Lapsed vanuses 5...11 aastat (st 5 kuni < 12-aastased) – pärast tõhustusannust

Uuringu 3 alarühmas said kokku 401 last vanuses 5...11 aastat Comirnaty 10 μg tõhustusannuse vähemalt 5 kuud (vahemik 5...9 kuud) pärast esmase vaktsineerimiskeemi lõpetamist. Uuringu 3 II/III faasi alarühma analüüs põhineb kuni 22. märtsini 2022 kogutud andmetel (jälgimisaja mediaan 1,3 kuud).

Tõhustusannuse üldine ohutusprofiil oli sarnane esmase vaktsineerimiskeemi järgselt täheldatuga. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed lastel vanuses 5...11 aastat olid valu süstekohas ($> 70\%$), väsimus ($> 40\%$), peavalu ($> 30\%$), müalgia, külmavärinad, punetus ja turse süstekohas ($> 10\%$).

Noorukid vanuses 12...15 aastat – pärast 2 annust

Uuringu 2 pikaajalise ohutuskontrolli analüüsis osales 2260 noorukit (1131 Comirnaty rühmas ja 1129 platseebo rühmas) vanuses 12...15 aastat. Neist 1559 noorukit (786 Comirnaty rühmas ja 773 platseebo rühmas) on jälgitud ≥ 4 kuud pärast teise annuse manustamist.

Comirnaty üldine ohutusprofiil 12...15-aastastel noorukitel sarnanes ≥ 16 -aastaste osalejate omaga. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed 12...15-aastastel noorukitel, kes said 2 annust, olid valu süstekohas ($> 90\%$), väsimus ja peavalu ($> 70\%$), müalgia ja külmavärinad ($> 40\%$), artralgia ja pürektsia ($> 20\%$).

Osalejad vanuses ≥ 16 aastat – pärast 2 annust

Uuringu 2 manustati kokku 22 026 osalejale vanuses ≥ 16 aastat vähemalt 1 annus Comirnaty 30 mikrogrammi ja kokku 22 021 osalejale vanuses ≥ 16 aastat manustati platseebot (sh noorukid vanuses 16...17 aastat, kellest 138-le manustati vaktsiini ja 145-le platseebot). Kokku 20 519 osalejale vanuses ≥ 16 aastat manustati 2 annust Comirnaty't.

Uuringu 2 andmete analüüsimise ajaks (platseebokontrolliga pimendatud jälgimisperioodi (kuni osalejate pimemenetluse lõpetamise kuupäevadeni) andmete kogumise lõppkuupäev oli 13. märts 2021) oli ≥ 4 kuud pärast teise annuse manustamist kokku jälgitud 25 651 (58,2%) osalejat (13 031 Comirnaty rühmas ja 12 620 platseeborühmas) vanuses ≥ 16 aastat. Hinnati kokku 15 111 (7704 Comirnaty rühmas ja 7407 platseeborühmas) 16...55-aastast osalejat ja kokku 10 540 (5327 Comirnaty rühmas ja 5213 platseeborühmas) ≥ 56 -aastast osalejat.

Kõige sagedasemad kõrvaltoimed 16-aastastel ja vanematel osalejatel, kes said 2 annust, olid valu süstekohas ($> 80\%$), väsimus ($> 60\%$), peavalu ($> 50\%$), müalgia ($> 40\%$), külmavärinad ($> 30\%$), artralgia ($> 20\%$) ning pürektsia ja turse süstekohas ($> 10\%$); kõrvaltoimed olid üldjuhul kerge või mõõduka intensiivsusega ja taandusid mõne päeva jooksul pärast vaktsineerimist. Kõrgema vanuse korral vähenes veidi kõrvaltoimete esinemissagedus.

Viiesaja neljakümne viie ≥ 16 -aastase, Comirnaty't saava, uuringueelselt SARS-CoV-2 suhtes seroposiitse osaleja ohutusprofiil sarnanes üldpopulatsiooni omaga.

Osalejad vanuses ≥ 12 aastat – pärast tõhustusannust

Uuringu 2 II/III faasi alarühmas osalejatele (306 täiskasvanut vanuses 18...55 aastat, kes olid saanud Comirnaty esmase 2-annuselise vaktsineerimiskeemi) manustati ligikaudu 6 kuud (vahemikus 4,8...8,0 kuud) pärast 2. annuse saamist Comirnaty tõhustusannus. Üldiselt oli tõhustusannuse saanud osalejate järelkontrolli mediaanne kestus 8,3 kuud (vahemikus 1,1...8,5 kuud) ja 301 osalejat jälgiti ≥ 6 kuud pärast tõhustusannuse saamist kuni andmete kogumise lõppkuupäevani (22. november 2021).

Tõhusannuse üldine ohutusprofiil oli sarnane 2 annuse manustamise järgselt täheldatuga. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed 18...55-aastastel osalejatel olid valu süstekohas (> 80%), väsimus (> 60%), peavalu (> 40%), müalgia (> 30%), külmavärinad ja artralgia (> 20%).

Platseebokontrolliga tõhusannuse uuringus 4 manustati uuringust 2 värvatud \geq 16-aastastele osalejatele vähemalt 6 kuud pärast Comirnaty teist annust Comirnaty tõhusannus (5081 osalejat) või platseebo (5 044 osalejat). Üldiselt oli tõhusannuse saanud osalejate järelkontrolli mediaanne kestus 2,8 kuud (vahemikus 0,3...7,5 kuud) pärast tõhusannuse manustamist pimendatud, platseebokontrolliga järelkontrolli perioodil kuni andmete kogumise lõppkuupäevani (8. veebruar 2022). Neist 1281 osalejat (895 Comirnaty rühmas ja 386 platseeborühmas) jälgiti \geq 4 kuud pärast Comirnaty tõhusannuse saamist. Comirnaty uusi kõrvaltoimeid ei tuvastatud.

Uuringu 2 II/III faasi alarühmas osalejatele (825 noorukit vanuses 12...15 aastat, kes olid saanud Comirnaty esmase 2-annuselise vaksineerimisskeemi) manustati ligikaudu 11,2 kuud (vahemikus 6,3...20,1 kuud) pärast 2. annuse saamist Comirnaty tõhusannus. Üldiselt oli tõhusannuse saanud osalejate järelkontrolli mediaanne kestus 9,5 kuud (vahemikus 1,5...10,7 kuud) kuni andmete kogumise lõppkuupäevani (3. november 2022). Comirnaty uusi kõrvaltoimeid ei tuvastatud.

Tõhusannus pärast esmast vaksineerimist teise müügiluba omava COVID-19 vaksiniiga
Viies sõltumatus uuringus Comirnaty tõhusannuse kasutamise kohta isikutel, kelle esmane vaksineerimisskeem oli lõpule viidud teise müügiluba omava COVID-19 vaksiniiga (heteroloogne tõhusannus), uusi ohutusprobleeme ei tuvastatud.

Omikrontüve suhtes kohandatud Comirnaty

Lapsed vanuses 5...11 aastat (st 5 kuni < 12-aastased) – pärast tõhusannust (neljandat annust)
Uuringu 6 (III faas) alarühmas said 113 osalejat vanuses 5...11 aastat, kes olid eelnevalt saanud 3 Comirnaty annust, 2,6...8,5 kuud pärast 3. annuse saamist Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogrammi) tõhusannuse (neljanda annuse). Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tõhusannuse (neljanda annuse) saanud osalejate jälgimise mediaanaeg oli vähemalt 1,6 kuud.

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tõhusannuse (neljanda annuse) ohutusprofiil oli sarnane sellele, mida täheldati pärast 3 annust. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed osalejatel vanuses 5...11 aastat olid valu süstekohas (> 60%), väsimus (> 40%), peavalu (> 20%) ja müalgia (> 10%).

12-aastased ja vanemad osalejad – pärast Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tõhusannust (neljandat annust)

Uuringu 5 (II/III faas) alarühmas said 107 osalejat vanuses 12...17 aastat, 313 osalejat vanuses 18...55 aastat ja 306 osalejat vanuses 56 aastat ja vanemad, kes olid eelnevalt saanud 3 Comirnaty annust, 5,4...16,9 kuud pärast 3. annuse saamist Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 mikrogrammi) tõhusannuse (neljanda annuse). Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tõhusannuse (neljanda annuse) saanud osalejate jälgimise mediaanaeg oli vähemalt 1,5 kuud.

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tõhusannuse (neljanda annuse) ohutusprofiil oli sarnane sellele, mida täheldati pärast 3 annust. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed 12-aastastel ja vanematel osalejatel olid valu süstekohas (> 60%), väsimus (> 50%), peavalu (> 40%), müalgia (> 20%), külmavärinad (> 10%) ja artralgia (> 10%).

Comirnaty ja Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 kliinilistes uuringutes ja Comirnaty turuletulekujärgsete kogemuste käigus \geq 5-aastastel isikutel täheldatud kõrvaltoimete tabel

Kliiniliste uuringute käigus täheldatud kõrvaltoimed on loetletud allpool, vastavalt järgmistele esinemissageduse kategooriatele: väga sage (\geq 1/10); sage (\geq 1/100 kuni < 1/10); aeg-ajalt (\geq 1/1000 kuni < 1/100); harv (\geq 1/10 000 kuni < 1/1000); väga harv (< 1/10 000), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 1. Comirnaty ja Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 kliiniliste uuringute ja Comirnaty turuletulekujärgsete kogemuste käigus \geq 5-aastastel isikutel esinenud kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoimed
Vere ja lümfisüsteemi häired	Sage	Lümphadenopaatia ^a
Immuunsüsteemi häired	Aeg-ajalt	Ülitundlikkus-reaktsioonid (nt lööve, sügelus, urtikaaria ^b , angioödeem ^b)
	Teadmata	Anafülaksia
Ainevahetus- ja toitumishäired	Aeg-ajalt	Söögiisu vähenemine
Psühhiaatrilised häired	Aeg-ajalt	Unetus
Närvisüsteemi häired	Väga sage	Peavalu
	Aeg-ajalt	Pearinglus ^d , letargia
	Harv	Äge perifeerne näonärvihalvatus ^c
	Teadmata	Paresteesia ^d , hüpesteesia ^d
Südame häired	Väga harv	Müokardiit ^d , perikardiit ^d
Seedetrakti häired	Väga sage	Kõhulahtisus ^d
	Sage	Iiveldus, oksendamine ^d
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Aeg-ajalt	Hüperhidroos, öine higistamine
	Teadmata	Multiformne erüteem ^d
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Väga sage	Artralgia, müalgia
	Aeg-ajalt	Valu jäsemetes ^e
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Teadmata	Vererohke menstruaatsioon ⁱ
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage	Valu süstekohas, väsimus, külmavärinad, pürekia ^f , turse süstekohas
	Sage	Punetus süstekohas ^h
	Aeg-ajalt	Asteenial, halb enesetunne, sügelus süstekohas
	Teadmata	Vaktsineeritud jäseme ulatuslik turse ^d , näo turse ^g

- 5-aastastel ja vanematel osalejatel teatati lümfadenopaatiast sagedamini pärast tõhustusannust ($\leq 2,8\%$) kui pärast esimese vaktsineerimiskeskuse annuseid ($\leq 0,9\%$).
- Urtikaaria ja angioödeemi esinemissagedus oli harv.
- Kliinilise uuringu ohutusalase jälgimisperioodi jooksul seisuga 14. november 2020 teatas neli osalejat COVID-19 mRNA vaktsiini rühmas ägedast perifeersest näonärvihalvusest. Näonärvihalvatus tekkis 37. päeval pärast 1. annuse saamist (osaleja ei saanud 2. annust) ning 3., 9. ja 48. päeval pärast 2. annuse saamist. Platseeborühmas ägeda perifeerse näonärvihalvuse (ehk paralüüsi) juhtudest ei teatatud.
- Kõrvaltoime tuvastati turuletulekujärgselt.
- Kohaldub vaktsineeritud käsivarrele.
- Teise annuse manustamise järgselt oli pürekia esinemissagedus suurem kui pärast esimese annuse manustamist.
- Müügiloo andmise järel on teatatud näo tursesest vaktsiini saanud isikutel, kellel on anamneesis dermatoloogiliste täiteainete süsted.
- Lastel vanuses 5...11 aastat esines süstekoha punetust sagedamini (väga sage).
- Enamik juhte näis olevat kerged ja ajutised.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Müokardiit ja perikardiit

Müokardiidi suurenenud risk pärast Comirnaty'ga vaksineerimist on suurim noorematel meestel (vt lõik 4.4).

Kahes suures Euroopa farmakoepidemioloogilises uuringus hinnati pärast Comirnaty teist annust täiendavat riski noorematel meestel. Ühes uuringus tõendati, et 7 päeva pärast teist annust esines 12...29-aastastel meestel ligikaudu 0,265 (95% usaldusvahemik: 0,255...0,275) täiendavat müokardiidijuhtu 10 000 isiku kohta võrreldes isikutega, kes ei saanud vaktsiini. Teises uuringus esines 16...24-aastastel meestel 28 päeva pärast teist annust 0,56 (95% usaldusvahemik: 0,37...0,74) täiendavat müokardiidijuhtu 10 000 isiku kohta võrreldes isikutega, kes ei saanud vaktsiini.

Piiratud andmed näitavad, et müokardiidi ja perikardiidi tekkerisk pärast Comirnaty'ga vaksineerimist näib lastel vanuses 5...11 aastat olevat väiksem kui 12...17-aastastel.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu ja lisada partii number, kui see on saadaval.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise andmed on saadaval kliinilises uuringus osalenud 52 uuritava kohta, kellele manustati lahendusvea tõttu 58 mikrogrammi Comirnaty't. Vaktsiini saajad ei teatanud reaktogeensuse ega kõrvaltoimete esinemissageduse suurenemisest.

Üleannustamise korral on soovitatav jälgida elulisi funktsioone ja vajaduse korral alustada sümptomaatilist ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: vaktsiinid, viraalsed vaktsiinid; ATC-kood: J07BN01

Toimemehhanism

Comirnaty sisaldab modifitseeritud nukleosiidiga mRNA-d, mis on pakitud lipiidsetesse nanoosakestesse, mille abil viiakse mittereplitseeruv RNA peremeesrakkudesse. Selle tulemusena käivitub SARS-CoV-2 S ogavalgu antigeeni transientne ekspressioon. mRNA kodeerib membraanseoselist täispikka ogavalku S, mille keskel heeliksil on kaks punktmutsiooni. Nende kahe aminohappe mutatsioon proliiniks lukustab ogavalgu S antigeenselt eelistatud fusioonieelsesesse struktuuri. Vaktsiin kutsub esile nii neutraliseerivate antikehade kui ka rakulise immuunvastuse tekke ogavalgu antigeeni vastu, mis võivad osaleda COVID-19 vastases kaitses.

Efektiivsus

Omikrontüve suhtes kohandatud Comirnaty

Immunogeensus lastel vanuses 5...11 aastat (st 5 kuni < 12-aastased) – pärast tõhustusannust (neljas annus)

Uuringu 6 alarühmas said 103 osalejat vanuses 5...11 aastat, kes olid eelnevalt saanud Comirnaty esmase 2-annuselise vaksineerimisskeemi ja tõhustusannuse, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tõhustusannuse (neljanda annuse). Tulemused hõlmavad immunogeensuse andmeid uuringu 3

võrdlusarühmast, kus osalenud 5...11-aastased uuritavad said 3 annust Comirnaty. 5...11-aastastest osalejatest, kes said neljanda annuse Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, ja 5...11-aastastest osalejatest, kes said kolmanda annuse Comirnaty't, vastavalt 57,3% ja 58,4% olid uuringueelselt SARS-CoV-2 suhtes seroposiitvused.

Üks kuu pärast Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tõhustusannuse (neljanda annuse) manustamist tekkinud immuunvastus kutsus esile üldiselt sarnased Omicron BA.4/BA.5-spetsiifilised neutraliseerivad tiitrid võrreldes tiitritega võrdlusrühmas, kus osalejad said 3 annust Comirnaty't. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 kutsus esile ka võrdlusrühma tiitritega sarnased võrdlustüvespetsiifilised tiitrid.

Vaktsiini immunogeensuse tulemused pärast tõhustusannuse manustamist 5...11-aastastele osalejatele on esitatud tabelis 2.

Tabel 2. Uuring 6 – geomeetrilise keskmise suhe ja geomeetrilised keskmised tiitrid – osalejad kelle kohta olid või puudusid tõendid infektsiooni varasema põdemise kohta – vanus 5...11 aastat – hinnatava immunogeensusega populatsioon

SARS-CoV-2 neutraliseerimise analüüs	Proovivõtu ajapunkt ^a	Vaktsiinirühm (nagu määratud/randomiseeritud)				
		Uuring 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5) 10 µg 4. annuse saamisel 1 kuu pärast 4. annust		Uuring 3 Comirnaty 10 µg 3. annuse saamisel 1 kuu pärast 3. annust		Uuring 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5)/Comirnaty 10 µg
		n ^b	GMT ^c (95% CI ^c)	n ^b	GMT ^c (95% CI ^c)	GMR ^d (95% CI ^d)
Omicron BA.4-5 – NT50 (tiiter) ^e	Enne vaktsineerimist	102	488,3 (361,9; 658,8)	112	248,3 (187,2; 329,5)	-
	1 kuu	102	2189,9 (1742,8; 2751,7)	113	1393,6 (1175,8; 1651,7)	1,12 (0,92; 1,37)
Võrdlustüvi – NT50 (tiiter) ^e	Enne vaktsineerimist	102	2904,0 (2372,6; 3554,5)	113	1323,1 (1055,71; 658,2)	-
	1 kuu	102	8245,9 (7108,9; 9564,9)	113	7235,1 (6331,5; 8267,8)	-

Lühendid: CI = usaldusvahemik (*confidence interval*); GMR = geomeetrilise keskmise suhe (*geometric mean ratio*); GMT = geomeetrilise keskmise tiiter (*geometric mean titre*); LLOQ = kvantifitseerimise alampiir (*lower limit of quantitation*); LS = vähimruut (*least square*); NT50 = 50% neutraliseeriv tiiter; SARS-CoV-2 = raskekujulise ägeda respiratoorse sündroomiga koroonaviirus-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*).

- Uuringuplaaniga kindlaks määratud vereproovi võtmise ajad.
- n = osalejate arv, kellel on antud proovide võtmise ajapunktides konkreetse analüüsi kehtivad ja kindlad analüüsitulemused.
- GMT-d ja kahepoolset 95% usaldusvahemikud arutati tiitrite keskmise logaritmi ja vastavate usaldusvahemike astendamise (Student T jaotuse alusel). Analüüsitulemustele, mille väärtus jäi alla LLOQ, määrati väärtuseks $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- GMR-id ja kahepoolset 95% usaldusvahemikud arutati LS-i keskmiste erinevuste ja vastavate usaldusvahemike astendamise, võttes aluseks logaritmiliselt teisendatud neutraliseerivate tiitrite analüüsi, kasutades uuringueelsel neutraliseerival tiitril (logaritmiline skaala) ja vaktsiinirühmal või vanuserühmal põhinevat lineaarset regressioonimudelit.
- SARS-CoV-2 NT50 määramiseks kasutati valideeritud 384 süvendiga analüüsiplatvormi (originaaltüvi [2020. aasta jaanuaris isoleeritud USA-WA1/2020] ja Omicron B.1.1.529 alamvariant BA.4/BA.5).

Immunogeensus 12-aastastel ja vanematel osalejatel – pärast tõhustusannust (neljandat annust)
Uuringu 5 alarühmas said 105 osalejat vanuses 12...17 aastat, 297 osalejat vanuses 18...55 aastat ja 286 osalejat vanuses 56 aastat ja vanemad, kes olid eelnevalt läbinud Comirnaty 2-annuselise esmase vaktsineerimisskeemi ja saanud tõhustusannuse, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tõhustusannuse

(neljanda annuse). 12...17-aastastest, 18...55-aastastest ning 56-aastastest ja vanematest osalejatest vastavalt 75,2%, 71,7% ja 61,5% olid uuringueelselt SARS-- CoV--2 suhtes seropositiivsed.

Omicron BA.4-5 ja võrdlustüvede vastaste 50% neutraliseerivate antikehade tiitrite (NT50) analüüsiandmed 56-aastastel ja vanematel osalejatel, kes said uuringus 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tõhususannuse (neljanda annuse), võrreldes uuringu 4 alarühmas osalejatega, kes said Comirnaty tõhususannuse (neljanda annuse), näitasid omikrontüve BA.4-5 vastase reaktsiooni osas Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 paremust võrreldes Comirnaty'ga geomeetrilise keskmise suhte (*geometric mean ratio*, GMR) osas ja mittehalvemust seroloogilise vastuse määrade erinevuse osas ning võrdlustüve vastase immuunvastuse mittehalvemust GMR-i põhjal (tabel 3).

Omicron BA.4/BA.5 vastase NT50 analüüsiandmed 18...55-aastastel osalejatel võrreldes 56-aastaste ja vanemate osalejatega, kes said uuringus 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tõhususannuse (neljanda annuse), näitasid 18...55-aastaste ja 56-aastaste ja vanemate osalejate võrdluses mittehalvemust nii GMR-i kui ka seroloogilise vastuse määrade erinevuse osas (tabel 3).

Uuringus hinnati ka Omicron BA.4-5 SARS-CoV-2 ja võrdlustüvede vastase NT50 sisaldust enne vaktsineerimist ja 1 kuu pärast vaktsineerimist osalejatel, kes said tõhususannuse (neljanda annuse) (tabel 4).

Tabel 3. SARS-CoV-2 GMT-d (NT50) ja seroloogilise vastusega osalejate protsentuaalne erinevus 1 kuu pärast vaktsineerimisskeemi – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 uuringust 5 ja Comirnaty uuringu 4 alarühmast – osalejad kelle kohta olid või puudusid tõendid SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta – hinnatava immunogeensusega populatsioon

SARS-CoV-2 GMT-d (NT50) 1 kuu pärast vaktsineerimisskeemi									
SARS-CoV-2 neutraliseerimise analüüs	Uuring 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Uuringu 4 alarühm Comirnaty		Vanuserühmade võrdlus	Vaktsiini- rühmade võrdlus	
	18...55-aastased		56-aastased ja vanemad		56-aastased ja vanemad		Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 18...55-aastased / ≥ 56-aastased	≥ 56-aastased Comirnaty Original/Omicron BA.4-5/ Comirnaty	
	n ^a	GMT ^c (95% CI ^c)	n ^a	GMT ^b (95% CI ^b)	n ^a	GMT ^b (95% CI ^b)		GMR ^c (95% CI ^c)	GMR ^c (95% CI ^c)
Omicron BA.4-5 – NT50 (tiiter) ^d	297	4455,9 (3851,7; 5154,8)	284	4158,1 (3554,8; 4863,8)	282	938,9 (802,3; 1098,8)	0,98 (0,83; 1,16) ^e	2,91 (2,45; 3,44) ^f	
Võrdlustüvi – NT50 (tiiter) ^d	-	-	286	16 250,1 (14 499,2; 18 212,4)	289	10 415,5 (9366,7; 11 581,8)	-	1,38 (1,22; 1,56) ^g	
Seroloogilise vastusega osalejate osakaalude erinevus 1 kuu pärast vaktsineerimisskeemi									
	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Uuringu 4 alarühm Comirnaty		Vanuserühmade võrdlus	Vaktsiini- rühmade võrdlus ≥ 56-aastased	
	18...55-aastased		56-aastased ja vanemad		56-aastased ja vanemad		Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 18...55-aastased / ≥ 56-aastased	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5/ Comirnaty	

SARS-CoV-2 neutraliseerimise analüüs	N ^h	n ⁱ (%) (95% CI ^k)	N ^h	n ⁱ (%) (95% CI ^k)	N ^h	n ⁱ (%) (95% CI ^j)	Erinevus ^k (95% CI ^l)	Erinevus ^k (95% CI ^l)
Omicron BA.4-5 – NT50 (tiiter) ^d	294	180 (61,2) (55,4; 66,8)	282	188 (66,7) (60,8; 72,1)	273	127 (46,5) (40,5; 52,6)	–3,03 (–9,68; 3,63) ^m	26,77 (19,59; 33,95) ⁿ

Lühendid: CI = usaldusvahemik (*confidence interval*); GMR = geomeetrilise keskmise suhe (*geometric mean ratio*); GMT = geomeetrilise keskmise tiiter (*geometric mean titre*); LLOQ = kvantifitseerimise alampiir (*lower limit of quantitation*); LS = vähimruut (*least square*); NT50 = 50% neutraliseeriv tiiter; SARS-CoV-2 = raskekujulise ägeda respiratoorse sündroomiga koroonaviirus-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*).

Märkus. Seroloogiline vastus on määratletud kui ≥ 4 -kordne suurenemine võrreldes uuringueelsete näitajatega. Kui uuringueelne näitaja on väiksem kui LLOQ, peetakse vaktsineerimisjärgset analüüsitulemust $\geq 4 \times$ LLOQ seroloogiliseks vastuseks.

- n = osalejate arv, kellel on antud proovide võtmise ajapunktides konkreetse analüüsi kehtivad ja kindlad analüüsitulemused.
- GMT-d ja kahepoolseid 95% usaldusvahemikud arvutati tiitrite keskmise logaritmi ja vastavate usaldusvahemike astendamise (Student T jaotuse alusel). Analüüsitulemustele, mille väärtus jäi alla LLOQ, määrati väärtuseks $0,5 \times$ LLOQ.
- GMR-id ja kahepoolseid 95% usaldusvahemikud arvutati LS-i keskmiste erinevuste ja vastavate usaldusvahemike astendamise, võttes aluseks logaritmiliselt teisendatud neutraliseerivate tiitrite analüüsi, kasutades uuringueelsel neutraliseerival tiitril (logaritmiline skaala) ja vaktsiinirühmal või vanuserühmal põhinevat lineaarset regressioonimudelit.
- SARS-CoV-2 NT50 määramiseks kasutati valideeritud 384 süvendiga analüüsiplatvormi (originaaltüvi [2020. aasta jaanuaris isoleeritud USA-WA1/2020] ja Omicron B.1.1.529 alamvariant BA.4/BA.5).
- Mittehalvumus kinnitatakse juhul, kui GMR-i kahepoolse 95% usaldusvahemiku alampiir on $> 0,67$.
- Paremus kinnitatakse juhul, kui GMR-i kahepoolse 95% usaldusvahemiku alampiir on > 1 .
- Mittehalvumus kinnitatakse juhul, kui GMR-i kahepoolse 95% usaldusvahemiku alampiir on $> 0,67$ ja GMR-i punkthinnang on $\geq 0,8$.
- N = osalejate arv, kellel on nii vaktsineerimiseelses ajapunktis kui ka antud proovivõtu ajapunktis tehtud spetsiifiliste analüüside kehtivad ja kindlaksmääratud tulemused. Seda väärtust kasutatakse nimetajana osakaalu arvutamisel.
- n = osalejate arv, kellel oli antud analüüsile antud proovivõtu ajapunktis seroloogiline vastus.
- Täpne kahepoolne usaldusvahemik, mille arvutamiseks kasutati Clopperi-Pearsoni meetodit.
- Osakaalude erinevus, mille väljendamiseks kasutati protsenti.
- Miettineni ja Nurmineni meetodil põhinev kahepoolne usaldusvahemik stratifitseeritud osakaalude erinevuse väljatoomiseks uuringueelse neutraliseeriva tiitri kategooria järgi ($<$ mediaan, \geq mediaan). Uuringueelsete neutraliseerivate tiitrite mediaan arvutati kahe võrdlusrühma koond andmete põhjal.
- Mittehalvumus kinnitatakse juhul, kui seroloogilise vastusega osalejate osakaalude erinevuse kahepoolse 95% usaldusvahemiku alampiir on $> -10\%$.
- Mittehalvumus kinnitatakse juhul, kui seroloogilise vastusega osalejate osakaalude erinevuse kahepoolse 95% usaldusvahemiku alampiir on $> -5\%$.

Tabel 4. Geomeetrised keskmised tiitrid – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 uuringu 5 alarühmad uuringus 5 – enne ja 1 kuu pärast tõhustusannuse (neljanda annuse) manustamist – 12-aastased ja vanemad osalejad – kelle kohta olid või puudusid tõendid infektsiooni varasema põdemise kohta – hinnatava immunogeensusega populatsioon

SARS-CoV-2 neutraliseerimise analüüs	Proovivõtu ajapunkt ^a	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5					
		12...17-aastased		18...55-aastased		56-aastased ja vanemad	
		n ^b	GMT ^c (95% CI ^c)	n ^b	GMT ^c (95% CI ^c)	n ^b	GMT ^c (95% CI ^c)
Omicron BA.4-5 – NT50 (tiiter) ^d	Enne vaksineerimist	104	1105,8 (835,1; 1464,3)	294	569,6 (471,4; 688,2)	284	458,2 (365,2; 574,8)
	1 kuu	105	8212,8 (6807,3; 9908,7)	297	4455,9 (3851,7; 5154,8)	284	4158,1 (3554,8; 4863,8)
Võrdlustivi – NT50 (tiiter) ^d	Enne vaksineerimist	105	6863,3 (5587,8; 8430,1)	296	4017,3 (3430,7; 4704,1)	284	3690,6 (3082,2; 4419,0)
	1 kuu	105	23 641,3 (20 473,1; 27 299,8)	296	16 323,3 (14 686,5; 18 142,6)	286	16 250,1 (14 686,5; 18 142,6)

Lühendid: CI = usaldusvahemik (*confidence interval*); GMT = geomeetriselise keskmise tiiter (*geometric mean titre*); LLOQ = kvantifitseerimise alampiir (*lower limit of quantitation*); NT50 = 50% neutraliseeriv tiiter; SARS-CoV-2 = raskekujulise ägeda respiratoorse sündroomiga koroonaviirus-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*).

- Uuringuplaaniga kindlaks määratud vereproovi võtmise ajad.
- n = osalejate arv, kellel on antud proovide võtmise ajapunktides konkreetse analüüsi jaoks kehtivad ja kindlad analüüsitulemused.
- GMT-d ja kahepoolsed 95% usaldusvahemikud arutati tiitrite keskmise logaritmi ja vastavate usaldusvahemike astendamise (Student T jaotuse alusel). Analüüsitulemustele, mille väärtus jäi alla LLOQ, määrati väärtuseks $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- SARS-CoV-2 NT50 määramiseks kasutati valideeritud 384 süvendiga analüüsiplatvormi (originaaltivi [2020. aasta jaanuaris isoleeritud USA-WA1/2020] ja Omicron B.1.1.529 alamvariant BA.4-5).

Comirnaty

Uuring 2 on mitmekeskuseline rahvusvaheline platseebokontrolliga, vaatlejale pimendatud, annust tuvastav, vaktsiinikanditaati valiv I/II/III faasi efektiivsusuuring osalejatel vanuses ≥ 12 aastat. Randomiseerimine stratifitseeriti vanuse järgi: 12...15-aastased, 16...55-aastased või ≥ 56 -aastased, kusjuures vähemalt 40% osalejatest olid ≥ 56 -aastased. Uuringust jäeti välja immuunpuudulikkusega isikud ja COVID-19 eelneva kliinilise või mikrobioloogilise diagnoosiga isikud. Uuringusse kaasati isikud, kellel oli olemasolev stabiilne haigus (määratletud kui haigus, mis ei nõua uuringusse registreerimisele eelnenud 6 nädala jooksul ravi olulist muutmist ega haiglaravi haiguse süvenemise tõttu) ning ka teadaoleva stabiilse, inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV), C-hepatiidi viiruse (HCV) või B-hepatiidi viiruse (HVB) infektsiooniga isikud.

Efektiivsus osalejatel vanuses ≥ 16 aastat – pärast 2 annust

Uuringu 2 II/III faasis randomiseeriti 14. novembriks 2020 kogutud andmeil ligikaudu 44 000 osalejat võrdse suurusega rühmadesse saama 2 annust algselt heakskiidetud COVID-19 mRNA vaktsiini või platseebot. Efektiivsusanalüüsid hõlmasid osalejaid, kes said teise annuse vaktsiini 19...42 päeva jooksul pärast esimest vaksineerimist. Enamik (93,1%) vaksineeritudid said teise annuse 19...23 päeva pärast 1. annust. Patsiente plaanitakse jälgida 24 kuud pärast 2. annuse manustamist ohutuse ja COVID-19 vastase efektiivsuse hindamiseks. Kliinilises uuringus osalejad pidid platseebo või COVID-19 mRNA vaktsiini saamiseks tagama, et gripivaktsiini manustamisele eelnev ja järgnev periood oleks vähemalt 14 päeva. Kliinilises uuringus osalejad pidid platseebo või COVID-19 mRNA vaktsiini saamiseks tagama, et enne uuringuandmete kogumise lõpetamist oleks vere-/plasmatoodete või immunoglobuliinide manustamisele eelnev ja järgnev periood vähemalt 60 päeva.

Esmase efektiivsuse tulemusnäitaja analüüsi populatsiooni hõlmas 36 621 osalejat vanuses ≥ 12 aastat (18 242 COVID-19 mRNA vaktsiini rühmas ja 18 379 platseeborühmas), kellel ei tuvastatud tõendeid SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta 7 päeva jooksul pärast teise annuse manustamist. Lisaks hõlmas populatsioon 134 osalejat vanuses 16...17 aastat (66 COVID-19 mRNA vaktsiini rühmas ja 68 platseeborühmas) ning 1616 osalejat vanuses ≥ 75 aastat (804 COVID-19 mRNA vaktsiini rühmas ja 812 platseeborühmas).

Esmase efektiivsusanalüüsi ajaks oli osalejaid jälgitud sümptomaatilise COVID-19 suhtes COVID-19 mRNA rühmas kokku 2214 inimaastat ja platseeborühmas kokku 2222 inimaastat.

Raske COVID-19 tekkeriskiga osalejatel, sealhulgas neil, kellel oli üks või mitu kaasuvat haigust, mis suurendavad raske COVID-19 tekkeriski (nt astma, kehamassiindeks (KMI) ≥ 30 kg/m², krooniline kopsuhaigus, suhkurtõbi, hüpertensioon), ei olnud vaktsiini üldises efektiivsuses olulisi kliinilisi erinevusi.

Vaktsiini efektiivsusandmed on esitatud tabelis 5.

Tabel 5. Vaktsiini efektiivsus – COVID-19 esmakordne tekkimine alates 7. päevast pärast 2. annuse saamist, vanuserühmade kaupa – osalejatel puudusid infektsioonitunnused enne 7 päeva möödumist 2. annuse manustamisest – hinnatava efektiivsusega (7 päeva) populatsioon

COVID-19 esmakordne tekkimine alates 7. päevast pärast 2. annuse saamist osalejatel, kelle kohta puudusid tõendid SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta*			
Alarühm	COVID-19 mRNA vaktsiin N ^a = 18 198 Juhud n ^{1b} Jälgimisperioodi kestus ^c (n ^{2d})	Platseebo N ^a = 18 325 Juhud n ^{1b} Jälgimisperioodi kestus ^c (n ^{2d})	Vaktsiini efektiivsuse % (95% CI) ^e
Kõik osalejad	8 2,214 (17 411)	162 2,222 (17 511)	95,0 (90,0; 97,9)
16...64-aastased	7 1,706 (13 549)	143 1,710 (13 618)	95,1 (89,6; 98,1)
≥ 65 -aastased	1 0,508 (3848)	19 0,511 (3880)	94,7 (66,7; 99,9)
65...74-aastased	1 0,406 (3074)	14 0,406 (3095)	92,9 (53,1; 99,8)
≥ 75 -aastased	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1; 100,0)

Märkus. Haigusjuhud kinnitati pöördtranskriptsiooni-polümeraasi ahelreaktsiooniga (*Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction*, RT-PCR) ja vähemalt ühe COVID-19-ga kooskõlas oleva sümptomiga [*Haigusjuhu määratlus: (vähemalt üks järgmistest) palavik, uus või süvenev köha, uus või süvenev düspnoe, külmavärinad, uus või süvenev lihasevalu, uus maitse- või lõhnataju kaotus, valulik kõri, diarröa või oksendamine.]

* Analüüsiti osalejaid, kelle kohta puudusid seroloogilised ja viroloogilised tõendid (7 päeva enne viimast annust) SARS-CoV-2 infektsiooni eelneva põdemise kohta (st N-siduvate antikehade analüüs [seerumis] oli 1. visiidil negatiivne ning SARS-CoV-2 1. ja 2. visiidil nukleiinhappe amplifikatsiooni meetodil (*nucleic acid amplification tests*, NAAT) [ninakaabe] tuvastamatu) ning kelle NAAT-i (ninakaabe) uuringutulemused olid negatiivsed igal plaanivälisel visiidil 7 päeva enne 2. annuse manustamist.

- N = konkreetses rühmas osalejate arv.
- n1 = tulemusnäitajate määratlusele vastavate osalejate arv.
- Antud tulemusnäitaja kogu jälgimisaeg 1000 inimaasta kohta kõigil uuritava tulemusnäitaja riskirühma kuuluvatel osalejatel. COVID-19 haigusjuhtude loendamise periood: 7 päeva pärast 2. annuse manustamist kuni jälgimisperioodi lõpuni.
- n2 = tulemusnäitaja riskirühma kuuluvate osalejate arv.
- Vaktsiini efektiivsuse kahepoolne usaldusvahemik (CI) tuletatakse Clopperi ja Pearsoni meetodil, mida kohandatakse jälgimisaja põhisedelt. CI-d kordsuse osas ei kohandatud.

COVID-19 mRNA vaktsiini efektiivsus COVID-19 esmakordse avaldumise ärahoidmisel 2. annuse manustamisest 7 päeva möödumisel 16-aastastel ja vanematel osalejatel, kelle kohta puudusid või esinesid tõendid SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta, oli platseeboga võrreldes 94,6% (95% usaldusvahemik 89,6...97,6%).

Lisaks näitasid esmase efektiivsuse tulemusnäitaja alarühmapõhised analüüsid, et efektiivsuse punkthinnangud olid sugude, etniliste rühmade ning raske COVID-19 suure tekkeriskiga seotud kaasuvate haigustega osalejate lõikes sarnased.

Uuendatud efektiivsusanalüüsid viidi läbi täiendavate kinnitatud COVID-19 juhtudega, mis lisandusid pimendatud, platseebokontrolliga järelkontrolli käigus (efektiivsuspopulatsioonis, kuni 6 kuud pärast teise annuse manustamist).

Vaktsiini uuendatud efektiivsusandmed on esitatud tabelis 6.

Tabel 6. Vaktsiini efektiivsus – COVID-19 esmakordne tekkimine alates 7. päevast pärast 2. annuse saamist, vanuserühmade kaupa – osalejad, kelle kohta puudusid tõendid SARS-CoV-2 infektsiooni* varasema põdemise kohta enne 7 päeva möödumist 2. annuse manustamisest – hinnatava efektiivsusega (7 päeva) populatsioon platseebokontrolliga jälgimisperioodi jooksul

Alarühm	COVID-19 mRNA vaktsiin N ^a = 20 998 Juhud n ^{1b} Jälgimisperioodi kestus ^c (n ^{2d})	Platseebo N ^a = 21 096 Juhud n ^{1b} Jälgimisperioodi kestus ^c (n ^{2d})	Vaktsiini efektiivsuse % (95% CI ^e)
Kõik osalejad ^f	77 6,247 (20 712)	850 6,003 (20 713)	91,3 (89,0; 93,2)
16...64-aastased	70 4,859 (15 519)	710 4,654 (15 515)	90,6 (87,9; 92,7)
65-aastased ja vanemad	7 1,233 (4192)	124 1,202 (4226)	94,5 (88,3; 97,8)
65...74-aastased	6 0,994 (3350)	98 0,966 (3379)	94,1 (86,6; 97,9)
75-aastased ja vanemad	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

Märkus. Haigusjuhud kinnitati pöördtranskriptsiooni-polümeraasi ahelreaktsiooniga (RT-PCR) ja vähemalt ühe COVID-19-ga kooskõlas oleva sümptomiga (sümptomid olid muu hulgas palavik, uus või süvenev kõha, uus või süvenev düspnoe, külmavärinad, uus või süvenev lihasevalu, uus maitse- või lõhnataju kaotus, valulik kõri, diarröa või oksendamine).

* Analüüsiti osalejaid, kelle kohta puudusid tõendid SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta (st N-siduvate antikehade analüüs [seerumis] oli 1. visiidiil negatiivne ning SARS-CoV-2 1. ja 2. visiidiil ninakaapega tuvastamatu) ning kelle ninakaape uuringutulemused olid negatiivsed igal plaanivälisel visiidiil enne 7 päeva möödumist 2. annuse manustamisest.

- N = konkreetses rühmas osalejate arv.
- n¹ = tulemusnäitajate määratlusele vastavate osalejate arv.
- Antud tulemusnäitaja kogu jälgimisaeg 1000 inimaasta kohta kõigil uuritava tulemusnäitaja riskirühma kuuluvatel osalejatel. COVID-19 haigusjuhtude loendamise periood: 7 päeva pärast 2. annuse manustamist kuni jälgimisperioodi lõpuni.
- n² = tulemusnäitaja riskirühma kuuluvate osalejate arv.
- Vaktsiini efektiivsuse kahepoolne 95% usaldusvahemik (CI) tuletatakse Clopperi ja Pearsoni meetodil, mida kohandatakse jälgimisaja põhisel.
- Hõlmas kinnitatud juhte 12...15-aastastel osalejatel: 0 COVID-19 mRNA vaktsiini rühmas; 16 platseeborühmas.

Uuendatud efektiivsusanalüüsis oli COVID-19 mRNA vaktsiini efektiivsus COVID-19 esmakordse avaldumise ennetamisel (hinnatuna alates 7 päeva möödumisest 2. annuse manustamisest perioodil, mil Wuhan/metsiktüüpi ja alfa variandid olid domineerivad tüved) efektiivsuspopulatsioonis osalejatel, kelle kohta puudusid või esinesid tõendid SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta, platseeboga võrreldes 91,1% (95% CI 88,8...93,0%).

Lisaks näitasid alarühma uuendatud efektiivsusanalüüsid, et efektiivsuspunktide hinnangud olid sugude, etniliste rühmade ja geograafilise asukoha ning raske COVID-19 suure tekkeriskiga seotud kaasuvate haiguste ja rasvumusega osalejate lõikes sarnased.

Efektiivsus raske COVID-19 vastu

Teiseste efektiivsuse tulemusnäitajate uuendatud efektiivsusanalüüsid kinnitasid, et COVID-19 mRNA vaktsiin aitab ennetada rasket COVID-19.

13. märtsi 2021 seisuga kohaldub vaktsiini efektiivsus raske COVID-19 vastu ainult osalejatele, kes olid või ei olnud varem SARS-CoV-2 infektsiooni põdenud (tabel 7), kuna COVID-19 juhtude arv osalejatel, kellel ei olnud varasemat SARS-CoV-2 infektsiooni, oli sama mis osalejatel, kellel oli või ei olnud varasemat SARS-CoV-2 infektsiooni (nii COVID-19 mRNA vaktsiini kui ka platseeborühmas).

Tabel 7. Vaktsiini efektiivsus – raske COVID-19 esmakordne tekkimine platseebokontrolliga jälgimisperioodi jooksul osalejatel, kes olid või ei olnud varem SARS-CoV-2 infektsiooni põdenud (USA Toidu- ja Ravimiameti (FDA)* andmeil), pärast 1. annuse saamist või alates 7. päevast pärast 2. annuse saamist

	COVID-19 mRNA vaktsiin Juhud n1 ^a Jälgimisperioodi kestus (n2 ^b)	Platseebo Juhud n1 ^a Jälgimisperioodi kestus (n2 ^b)	Vaktsiini efektiivsuse % (95% CI ^c)
Pärast 1. annust ^d	1 8,439 ^e (22 505)	30 8,288 ^e (22 435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 päeva pärast 2. annust ^f	1 6,522 ^g (21 649)	21 6,404 ^g (21 730)	95,3 (70,9; 99,9)

Märkus. Haigusjuhud kinnitati pöördtranskriptsiooni-polümeraasi ahelreaktsiooniga (RT-PCR) ja vähemalt ühe COVID-19-ga kooskõlas oleva sümptomiga (sümptomid olid muu hulgas palavik, uus või süvenev köha, uus või süvenev düspnoe, külmavärinad, uus või süvenev lihasevalu, uus maitse- või lõhnataju kaotus, valulik kõri, diarröa või oksendamine).

* COVID-19 põhjustatud raske haigus on FDA määratluse kohaselt kinnitatud COVID-19 ja vähemalt üks järgmistest:

- puhkeseisundis esinevad kliinilised nähud, mis viitavad raskele süsteemsele haigusele (hingamissagedus ≥ 30 hingetõmmet minutis, südame löögisagedus ≥ 125 lööki minutis, hapnikuga küllastatus ruumiõhu tingimustes ja merepinna kõrgusel $\leq 93\%$ või arteriaalse vere hapniku osarõhu ja sissehingatud hapniku fraktsiooni suhe < 300 mmHg);
- hingamispuudulikkus [määratletud kui suures koguses hapniku, mitteinvasiivse ventilatsiooni, mehaanilise ventilatsiooni või kehavälise membraanoksügenatsiooni vajadus];
- tõendid šoki tekkimise kohta (süstoolne vererõhk < 90 mmHg, diastoolne vererõhk < 60 mmHg või vasopressorite kasutamise vajadus);
- oluline äge neeru-, maksa- või neuroloogiline funktsioonihäire;
- intensiivraviosakonda viimine;
- surm.

a. n1 = tulemusnäitajate määratlusele vastavate osalejate arv.

b. n2 = tulemusnäitaja riskirühma kuuluvate osalejate arv.

c. Vaktsiini efektiivsuse kahepoolne usaldusvahemik (CI) tuletatakse Clopperi ja Pearsoni meetodil, mida kohandatakse jälgimisaja põhisedelt.

d. Efektiivsust hinnati 1. annuse põhjal kogu (muudetud ravikavatsusega) efektiivsuspopulatsioonis, kuhu kuulusid kõik randomiseeritud osalejad, kes said vähemalt ühe annuse uuringuvaktsiini.

e. Antud tulemusnäitaja kogu jälgimisaeg 1000 inimaasta kohta kõigil uuritava tulemusnäitaja riskirühma kuuluvatel osalejatel. COVID-19 haigusjuhtude loendamise periood: pärast 1. annuse manustamist kuni jälgimisperioodi lõpuni.

f. Efektiivsuse hindamisel tugineti hinnatava efektiivsusega (7 päeva) populatsioonil, kuhu kuulusid kõik sobivad randomiseeritud osalejad, kellele tehakse kõik randomiseeritud vaktsineerimised eelnevalt kindlaksmääratud perioodil ja kellel ei ole arsti hinnangul muid olulisi kõrvalekaldeid uuringuplaanist.

g. Antud tulemusnäitaja kogu jälgimisaeg 1000 inimaasta kohta kõigil uuritava tulemusnäitaja riskirühma kuuluvatel osalejatel. COVID-19 haigusjuhtude loendamise periood: 7 päeva pärast 2. annuse manustamist kuni jälgimisperioodi lõpuni.

Efektiivsus ja immunogeensus noorukitel vanuses 12...15 aastat – pärast 2 annust

Uuringu 2 esimeses analüüsis 12...15-aastastel (mis vastab järelkontrolli kestuse mediaanile > 2 kuud pärast 2. annust) noorukitel, kelle kohta puudusid tõendid varasema infektsiooni põdemise kohta, ei esinenud haigusjuhte 1005 vaktsiini saanud osalejal ning esines 16 juhtu 978 platseebot saanud osalejal. Efektiivsuse punkthinnang on 100% (95% usaldusvahemik 75,3; 100,0). Osalejatest, kelle kohta olid või puudusid tõendid varasema infektsiooni põdemise kohta, ei esinenud haigusjuhte 1119 vaktsiini saanud osalejal ning esines 18 juhtu 1110 platseebot saanud osalejal. Ka see näitab, et efektiivsuse punkthinnang on 100% (95% usaldusvahemik 78,1; 100,0).

Uuendatud efektiivsusanalüüsid viidi läbi täiendavate kinnitatud COVID-19 juhtudega, mis lisandusid pimendatud, platseebokontrolliga jälgimise ajal, mis vastab efektiivsuspopulatsioonis järelkontrolli kestusele kuni 6 kuud pärast 2. annust.

Uuringu 2 uuendatud efektiivsusanalüüsis 12...15-aastastelnoorukitel, kelle kohta puudusid tõendid varasema infektsiooni põdemise kohta, ei esinenud haigusjuhte 1057 vaktsiini saanud osalejal ning esines 28 juhtu 1030 platseebot saanud osalejal. Perioodil, mil alfa-variant oli domineeriv tüvi, oli efektiivsuse punkthinnang 100% (95% usaldusvahemik 86,8; 100,0). Osalejatest, kelle kohta olid või puudusid tõendid varasema infektsiooni põdemise kohta, ei esinenud haigusjuhte 1119 vaktsiini saanud osalejal ning esines 30 juhtu 1109 platseebot saanud osalejal. Ka see näitab, et efektiivsuse punkthinnang on 100% (95% usaldusvahemik 87,5; 100,0).

Uuringus 2 analüüsiti SARS-CoV-2 neutraliseerivate antikehade tiitreid 1 kuu pärast 2. annust juhuslikult valitud osalejate alarühmas, kellel ei olnud seroloogilisi ega virooloogilisi tõendeid varasema SARS-CoV-2 infektsiooni kohta kuni 1 kuu pärast 2. annust, ning võrreldi 12...15-aastaste noorukite (n = 190) ravivastust 16...25-aastaste osalejate omaga (n = 170).

12...15-aastaste vanuserühma võrdluses 16...25-aastaste vanuserühmaga oli geomeetriliste keskmiste tiitrite (*geometric mean titres*, GMT) suhe 1,76 ja kahepoolne 95% CI 1,47...2,10. Seega, kuna geomeetrilise keskmise suhte [*geometric mean ratio*, GMR] kahepoolse 95% CI alumine piir oli > 0,67, täideti 1,5-kordne mittehalvemuse kriteerium.

Efektiivsus ja immunogeensus lastel vanuses 5...11 aastat (st 5 kuni < 12-aastased) – pärast 2 annust

Uuring 3 on I/II/III faasi uuring, mis hõlmab avatud, vaktsiini annust tuvastavat osa (I faas) ning mitmekeskuselise rahvusvahelise randomiseeritud, platseebokontrolliga (füsioloogiline lahus), vaatlejale pimendatud, efektiivsust hindavat osa (II/III faas), kuhu on kaasatud osalejad vanuses 5...11 aastat. Enamik (94,4%) randomiseeritud, vaktsiini saanud lastest said teise annuse 19...23 päeva pärast 1. annust.

Esialgsed vaktsiini efektiivsust kirjeldavad tulemused 5...11-aastastel lastel, kelle kohta puudusid tõendid SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta, on esitatud tabelis 8. COVID-19 juhtumeid ei täheldatud ei vaktsiinirühmas ega platseeborühmas osalejatel, kelle kohta olid tõendid SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta.

Tabel 8. Vaktsiini efektiivsus – COVID-19 esmakordne tekkimine 7 päeva jooksul pärast 2. annuse saamist: puudusid tõendid infektsiooni esinemise kohta enne 7 päeva möödumist 2. annuse manustamisest – II/III faas – lapsed vanuses 5...11 aastat – hinnatava efektiivsusega populatsioon

COVID-19 esmakordne tekkimine 7 päeva jooksul pärast 2. annuse saamist 5...11-aastastel lastel, kelle kohta puudusid tõendid SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta			
	COVID-19 mRNA vaktsiin 10 µg/annus N ^a = 1305 Juhud n ^{1b} Jälgimisaeg ^c (n ^{2d})	Platseebo N ^a = 663 Juhud n ^{1b} Jälgimisaeg ^c (n ^{2d})	Vaktsiini efektiivsuse % (95% CI)
Lapsed vanuses 5...11 aastat	3 0,322 (1273)	16 0,159 (637)	90,7 (67,7; 98,3)

Märkus. Haigusjuhud kinnitati pöördtranskriptsiooni-polümeraasi ahelreaktsiooniga (RT-PCR) ja vähemalt ühe COVID-19-ga kooskõlas oleva sümptomiga (sümptomid olid muu hulgas palavik, uus või süvenev kõha, uus või süvenev düspnoe, külmavärinad, uus või süvenev lihasevalu, uus maitse- või lõhnataju kaotus, valulik kõri, diarröa või oksendamine).

* Analüüsi osalejaid, kelle kohta puudusid tõendid SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta (st N-siduvate antikehade analüüs [seerumis] oli 1. visiidil negatiivne ning SARS-CoV-2 1. ja 2. visiidil ninakaapega tuvastamatu) ning kelle ninakaape uuringutulemused olid negatiivsed igal plaanivälisel visiidil enne 7 päeva möödumist 2. annuse manustamisest.

- N = konkreetsetes rühmas osalejate arv.
- n¹ = tulemusnäitajate määratlusele vastavate osalejate arv.
- Antud tulemusnäitaja kogu jälgimisaeg 1000 inimaasta kohta kõigil uuritava tulemusnäitaja riskirühma kuuluvatel osalejatel. COVID-19 haigusjuhtude loendamise periood: 7 päeva pärast 2. annuse manustamist kuni jälgimisperioodi lõpuni.
- n² = tulemusnäitaja riskirühma kuuluvate osalejate arv.

Eelnevalt täpsustatud hüpoteesil põhinev efektiivsusanalüüs viidi läbi pimendatud, platseebokontrolliga jälgimisperioodi jooksul lisandunud täiendavate kinnitatud COVID-19 juhtudega, mis esindab efektiivsuspopulatsioonis kuni 6-kuulist perioodi pärast 2. annuse manustamist.

Uuringu 3 efektiivsusanalüüsis 5...11-aastastel lastel, kelle kohta puudusid tõendid varasema infektsiooni põdemise kohta, esines 10 juhtu 2703 vaktsiini saanud osalejal ning 42 juhtu 1348 platseebot saanud osalejal. Perioodil, mil delta variant oli domineeriv tüvi, oli efektiivsuse punkthinnang 88,2% (95% usaldusvahemik 76,2; 94,7). Osalejatest, kelle kohta olid või puudusid tõendid varasema infektsiooni põdemise kohta, esines 12 juhtu 3018 vaktsiini saanud osalejal ning 42 juhtu 1511 platseebot saanud osalejal. Efektiivsuse punkthinnang on 85,7% (95% usaldusvahemik 72,4; 93,2).

Uuringus 3 näitas SARS-CoV-2 50% neutraliseerivate antikehade tiitrite (NT50) analüüs 1 kuu pärast 2. annuse manustamist juhuslikult valitud osalejate alarühmas, kus võrreldi 5...11-aastaseid lapsi (st 5 kuni < 12-aastased) uuringu 3 II/III faasis ja uuringu 2 II/III faasis osalenud 16...25-aastaseid uuritavaid, kelle kohta puudusid seroloogilised või virooloogilised tõendid SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta kuni 1 kuu pärast 2. annust, ning kes vastasid nii GMR-i kui ka seroloogiliste vastuste erinevuse osas etteantud immunogeensandmete ülekandmise kriteeriumidele. Seroloogilise vastuse saavutanuteks loeti need, kes saavutasid SARS-CoV-2 NT50 vähemalt 4-kordse suurenemise võrreldes uuringueelsete näitajatega (enne 1. annuse saamist).

SARS-CoV-2 NT50 GMR 1 kuu pärast 2. annust oli 5...11-aastastel lastel (st 5 kuni 12-aastastel) võrreldes noorte täiskasvanutega vanuses 16...25 aastat 1,04 (kahepoolne 95% usaldusvahemik: 0,93; 1,18). Osalejate hulgas, kelle kohta puudusid tõendid SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta kuni 1 kuu pärast 2. annust, tekkis 99,2%-l 5...11-aastastest lastest ja 99,2%-l 16...25-aastastest osalejatest seroloogiline vastus 1 kuu pärast 2. annust. Seroloogilise vastusega osalejate osakaalu erinevus kahe vanuserühma vahel (lapsed – noored täiskasvanud) oli 0,0% (kahepoolne 95% usaldusvahemik: -2,0%; 2,2%). Need andmed on esitatud tabelis 9.

Tabel 9. 50% neutraliseerivate antikehade tiitri geomeetrilise keskmise suhte kokkuvõtte ja seroloogilise vastusega osalejate osakaalude erinevus – 5...11-aastaste laste võrdlus (uuring 3) 16...25-aastaste osalejatega (uuring 2) – osalejad, kelle kohta puudusid tõendid infektsiooni varasema põdemise kohta kuni 1 kuu pärast 2. annust – immunogeensusandmete ülekandmise alarühm – II/III faas – hinnatava immunogeensususega populatsioon

	COVID-19 mRNA vaktsiin	5...11 aastat/ 16...25 aastat			
	10 µg/annus 5...11 aastat N ^a = 264	10 µg/annus 16...25 aastat N ^a = 253			
	Ajapunkt ^b	GMT ^c (95% CI ^c)	GMT ^c (95% CI ^c)	GMR ^d (95% CI ^d)	Immunogeensus-andmete ülekandmise eesmärk saavutatud ^e (jah/ei)
50% neutraliseeriva tiitri geomeetriline keskmine ^f (GMT ^c)	1 kuu pärast 2. annust	1197,6 (1106,1; 1296,6)	1146,5 (1045,5; 1257,2)	1,04 (0,93; 1,18)	Jah
	Ajapunkt ^b	n ^g (%) (95% CI ^h)	n ^g (%) (95% CI ^h)	Erinevus % ⁱ (95% CI ⁱ)	Immunogeensus-andmete ülekandmise eesmärk saavutatud ^k (jah/ei)
Seroloogilise vastuse määr (%) 50% neutraliseeriva tiitri korral ^f	1 kuu pärast 2. annust	262 (99,2) (97,3; 99,9)	251 (99,2) (97,2; 99,9)	0,0 (-2,0; 2,2)	Jah

Lühendid: CI = usaldusvahemik (*confidence interval*); GMR = geomeetrilise keskmise suhte (*geometric mean ratio*); GMT = geomeetrilise keskmise tiiter (*geometric mean titre*); LLOQ = kvantifitseerimise alampiir (*lower limit of quantitation*); NAAT = nukleiinhappe võimendusmeetod (*nucleic acid amplification test*); NT50 = 50% neutraliseeriv tiiter; SARS-CoV-2 = raskekujulise ägeda respiratoorse sündroomiga koroonaviirus 2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*).

Märkus. Analüüsi osalejaid, kelle kohta puudusid seroloogilised ja virooloogilised tõendid (kuni 1 kuu pärast 2. annuse järgselt kogutud vereproovi) SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta (st N-siduvate antikehade analüüs [seerumis] oli 1. annuse visiidil ja 1 kuu pärast 2. annust negatiivne ning SARS-CoV-2 1. ja 2. annuse visiidil ninakaapega tuvastamatu ning kelle ninakaape uuringutulemused olid negatiivsed igal plaanivälisel visiidil kuni 1 kuu pärast 2. annuse järgselt kogutud vereproovi) ja kelle anamneesis ei olnud COVID-19.

Märkus. Seroloogiline vastus on määratletud kui ≥ 4 -kordne suurenemine võrreldes uuringueelsete näitajatega (enne 1. annust). Kui uuringueelne näitaja on väiksem kui LLOQ, peetakse vaktsineerimisjärgset analüüsitulemust $\geq 4 \times$ LLOQ seroloogiliseks vastuseks.

- N = osalejate arv, kellel on enne vaktsineerimist ja 1 kuu pärast 2. annust kehtivad ja kindlad analüüsitulemused. Need väärtused on ka nimetajad, mida kasutatakse seroloogilise vastuse määrade osakaalude arutamisel.
- Uuringuplaaniga kindlaks määratud vereproovi võtmise ajad.
- GMT-d ja kahepoolsed 95% usaldusvahemikud arvutati tiitrite keskmise logaritmi ja vastavate usaldusvahemike astendamise (Student T jaotuse alusel). Analüüsitulemustele, mille väärtus jäi alla LLOQ, määrati väärtuseks $0,5 \times$ LLOQ.
- GMR-id ja kahepoolsed 95% usaldusvahemikud arvutati tiitrite logaritmidest keskmiste erinevuste (vanus 5...11 aastat miinus vanus 16...25 aastat) ja vastavate usaldusvahemike astendamise (Student T jaotuse alusel).
- GMT-põhine immunogeensusandmete ülekandmine kinnitatakse juhul, kui GMR-i kahepoolse 95% usaldusvahemiku alampiir on $> 0,67$ ja GMR-i punkthinnang on $\geq 0,8$.
- SARS-CoV-2 NT50 määramiseks kasutati SARS-CoV-2 mNeonGreeni viiruse mikroneutraliseerimise analüüsi. Analüüsis kasutatakse USA_WA1/2020 tüvest pärinevat fluorestseeruvat reporterviirust ja viiruse neutraliseerimise kinnitamiseks kasutatakse Vero rakukultuuride monokihte. Näidis-NT50 määratletakse kui vastastikune seerumilahjendus, mille korral 50% viirusest neutraliseeritakse.

- g. n = osalejate arv, kellel tuvastati 1 kuu pärast 2. annust NT50 põhjal seroloogiline vastus.
- h. Täpne kahepoolne usaldusvahemik, mille arvutamiseks kasutati Clopperi-Pearsoni meetodit.
- i. Osakaalude erinevus, mille väljendamiseks kasutati protsenti (vanus 5...11 aastat miinus vanus 16...25 aastat).
- j. Kahepoolne usaldusvahemik (Miettineni ja Nurmineni meetodi põhjal) osakaalude erinevuse väljatoomiseks, mille väljendamiseks kasutati protsenti.
- k. Seroloogilise vastuse määrale tuginev immunogeensusandmete ülekandmine kinnitatakse juhul, kui seroloogilise vastuse erinevuse kahepoolse 95% usaldusvahemiku alampiir on suurem kui -10,0%.

Immunogeensus lastel vanuses 5...11 aastat (s.t 5 kuni < 12-aastased) – pärast tõhustusannust
 Uuringus 3 manustati Comirnaty tõhustusannus 401-le juhuslikult valitud osalejale. Tõhustussannuse efektiivsus lastel vanuses 5...11 aastat tuletatakse immunogeensususe põhjal. Immunogeensususe hindamiseks määrati SARS-CoV-2 võrdlustüve (USA_WA1/2020) NT50. Üks kuu pärast tõhustusannuse saamist näitasid NT50 analüüsid GMT-de olulist suurenemist 5...11-aastastel lastel, kelle kohta puudusid seroloogilised ja viroloogilised tõendid varasema SARS-CoV-2 infektsiooni kohta kuni 1 kuu pärast 2. annuse ja tõhustusannuse saamist. See analüüs on kokku võetud tabelis 10.

Tabel 10. Geomeetriliste keskmiste tiitrite kokkuvõte – NT50 – osalejad, kelle kohta puudusid tõendid varasema infektsiooni põdemise kohta – II/III faas – immunogeensususe alarühm – 5...11-aastased – hinnatava immunogeensususega populatsioon

	Proovivõtu ajapunkt ^a		
	1 kuu pärast tõhustusannust (n ^b = 67)	1 kuu pärast 2. annust (n ^b = 96)	1 kuu pärast tõhustusannust/ 1 kuu pärast 2. annust
Analüüs	GMT^c (95% CI^c)	GMT^c (95% CI^c)	GMR^d (95% CI^d)
SARS-CoV-2 neutraliseerimise analüüs – NT50 (tiiter)	2720,9 (2280,1; 3247,0)	1253,9 (1116,0; 1408,9)	2,17 (1,76; 2,68)

Lühendid: CI = usaldusvahemik (*confidence interval*); GMR = geomeetrilise keskmise suhe (*geometric mean ratio*); GMT = geomeetrilise keskmise tiiter (*geometric mean titre*); LLOQ = kvantifitseerimise alampiir (*lower limit of quantitation*); NT50 = 50% neutraliseeriv tiiter; SARS-CoV-2 = raskekujulise ägeda respiratoorse sündroomiga koroonaviirus-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*).

- a. Uuringuplaaniga kindlaks määratud vereproovi võtmise ajad.
- b. n = osalejate arv, kellel on antud annuse / proovide võtmise ajapunktides konkreetse analüüsi jaoks kehtivad ja kindlad analüüsitulemused.
- c. GMT-d ja kahepoolsed 95% usaldusvahemikud arvutati tiitrite keskmise logaritmi ja vastavate usaldusvahemike astendamise (Student T jaotuse alusel). Analüüsitulemustele, mille väärtus jäi alla LLOQ, määrati väärtuseks $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- d. GMR-id ja kahepoolsed 95% usaldusvahemikud arvutati tiitrite logaritmidest keskmiste erinevuste (1 kuu pärast tõhustusannust miinus 1 kuu pärast 2. annust) ja vastavate usaldusvahemike astendamise (Student T jaotuse alusel).

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Comirnaty'ga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta COVID-19 ennetamises (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Ei kohaldata.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Korduvtoksilisuse, reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Üldine toksilisus

Rottidel, kellele manustati intramuskulaarselt Comirnaty't (inimesele mõeldud 3 täisannust üks kord nädalas, mille tagajärjel on kontsentratsioonid rottidel kehakaalu erinevuste tõttu suhteliselt suuremad), tekkisid süstekoha tursed ja erütem ning suurenes vere valgeliblede (sh basofiilide ja eosinofiilide) arv, mis on kooskõlas põletikulise ravivastusega; lisaks täheldati portaalhepatotsüütide vakuoliseerumist (ilma maksakahjustusteta). Kõik toimed olid pöörduvad.

Genotoksilisus/kartsinogeensus

Genotoksilisuse ega kartsinogeensusu uuringuid ei tehtud. Eeldatakse, et vaktsiini koostisosadel (lipiidid ja mRNA) ei ole genotoksilist potentsiaali.

Reproduktsioonitoksilisus

Reproduktsiooni- ja arengutoksilisust uuriti rottidega tehtud fertiilsuse ja arengutoksilisuse kombineeritud uuringus, kus emasetele rottidele manustati intramuskulaarselt Comirnaty't enne paaritumist ja tiinuse ajal (inimesele mõeldud 4 täisannust, mille tagajärjel on kontsentratsioonid rottidel kehakaalu erinevuste tõttu suhteliselt suuremad; annused manustati ajavahemikus alates 21. päevast enne paaritumist kuni 20. tiinuspäevani). SARS-CoV-2 neutraliseerivad antikehareaktsioonid tekkisid nii emasloomadel (ajavahemikus alates enne paaritumist kuni uuringu lõpuni 21. postnataalsel päeval) kui ka loodetel ja järglastel. Vaktsiiniga seotud toimeid emasloomade viljakusele, tiinusele ega embrüofetaalsele/järglaste arengule ei olnud. Vaktsiini platsentabarjääri läbimise või piimaga eritumise kohta andmed puuduvad.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

((4-hüdroksübutüül)asaandiüül)bis(heksaan-6,1-diüül)bis(2-heksüüldekanoaat) (ALC-0315)

2-[(polüetüleenglükool)-2000]-N,N-ditetradetsüülatsietamiid (ALC-0159)

1,2-distearoüül-sn-glütsero-3-fosfokoliin (DSPC)

Kolesterool

Trometamool

Trometamoolvesinikkloriid

Sahharoos

Süstevesi

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal

Külmunud viaal

18 kuud säilitamisel temperatuuril –90 °C...–60 °C.

Vaktsiin tarnitakse külmutatult temperatuuril –90 °C...–60 °C. Külmutatud vaktsiini võib hoida pärast kättesaamist temperatuuril –90 °C...–60 °C või 2 °C...8 °C.

Üheannuselised viaalid

Kui üheannuselisi viaale on säilitatud külmutatult temperatuuril –90 °C...–60 °C, võib vaktsiini 10 viaaliga pakendid lasta üles sulada temperatuuril 2 °C...8 °C 2 tunni jooksul või üksikud viaalid lasta üles sulada toatemperatuuril (kuni 30 °C) kuni 30 minutit.

Mitmeannuselised viaalid

Kui mitmeannuselisi viaale on säilitatud külmutatult temperatuuril $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$... $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$, võib vaktsiini 10 viaaliga pakendid lasta üles sulada temperatuuril $2\text{ }^{\circ}\text{C}$... $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ 6 tunni jooksul või üksikud viaalid lasta üles sulada toatemperatuuril (kuni $30\text{ }^{\circ}\text{C}$) kuni 30 minutit.

Ülessulanud viaal

10 nädalat säilitamist ja transporti temperatuuril $2\text{ }^{\circ}\text{C}$... $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ 18-kuulise kõlblikkusaja jooksul.

- Pärast vaktsiini võtmist temperatuurile $2\text{ }^{\circ}\text{C}$... $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ tuleb märkida välispakendile uus kõlblikkusaeg ning selle möödumisel tuleb vaktsiin ära kasutada või hävitada. Algne kõlblikkusaeg tuleb läbi kriipsutada.
- Kui vaktsiini tarnitakse temperatuuril $2\text{ }^{\circ}\text{C}$... $8\text{ }^{\circ}\text{C}$, tuleb seda hoida temperatuuril $2\text{ }^{\circ}\text{C}$... $8\text{ }^{\circ}\text{C}$. Välispakendil olev kõlblikkusaeg peab olema uuendatud, et kajastada kõlblikkusaega külmkapis säilitamisel, ning algne kõlblikkusaeg peab olema läbi kriipsutatud.

Avamata viaale võib hoida enne kasutamist kuni 12 tundi temperatuuril $8\text{ }^{\circ}\text{C}$... $30\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Ülessulanud viaale võib käsitseda tavapärase valgustusega tubastes tingimustes.

Ülessulanud vaktsiini ei tohi uuesti külmutada.

Külmkapist väljavõetud vaktsiini käsitlemine erinevatel temperatuuridel

- Stabiilsusandmed näitavad, et ravim säilib avamata viaalis kuni 10 nädalat, kui seda hoitakse temperatuuril $-2\text{ }^{\circ}\text{C}$... $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ 10-nädalase säilitusaja jooksul temperatuuril $2\text{ }^{\circ}\text{C}$... $8\text{ }^{\circ}\text{C}$.
- Stabiilsusandmed näitavad, et viaali võib hoida kuni 24 tundi temperatuuril $8\text{ }^{\circ}\text{C}$... $30\text{ }^{\circ}\text{C}$, sealhulgas kuni 12 tundi pärast korgi esmakordset läbistamist.

See teave on mõeldud tervishoiutöötajate juhendamiseks ainult ajutiste temperatuurikõikumiste korral.

Avatud viaal

Dispersiooni kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 12 tunni jooksul temperatuuril $2\text{ }^{\circ}\text{C}$... $30\text{ }^{\circ}\text{C}$, see hõlmab kuni 6 tunni pikkust transpordiaega. Kui pakendi avamise meetod ei välista mikrobioloogilise saastatuse ohtu, tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab kasutusaegse säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja.

6.4 Säilitamise eritingimused

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

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Säilitamise ajal tuleb vähendada valguse ligipääsu ning kaitsta otsese päikesevalguse ja ultraviolettkiirguse eest.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi ülessulamist ja esmakordset avamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 dispersioon tarnitakse 2 ml läbipaistvas viaalis (I tüüpi klaasist), mis on suletud punnkorgi (sünteesilisest broombutüülkummist) ja kinnitatud alumiiniumümbrisega, millel on eemaldatav sinine plastkate.

Üks üheannuseline viaal sisaldab ühte 0,3 ml annust, vt lõigud 4.2 ja 6.6.

Üks mitmeannuseline viaal (2,25 ml) sisaldab kuut 0,3 ml annust, vt lõigud 4.2 ja 6.6.

Üheannuselise viaali pakendi suurus: 10 viaali.

Mitmeannuselise viaali pakendi suurus: 10 viaali.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kasutamiseelse käsitlemise juhend

Süstedispersiooni steriilsuse tagamiseks peab Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 ettevalmistav tervishoiutöötaja järgima aseptika nõudeid.

- **Veenduge**, et viaalil oleks **sinine plastkate** ja ravimi ja ravimi nimetus oleks **Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogrammi)/annuses süstedispersiooni** (5...11-aastased lapsed).
- Kui viaalil on muu ravimi nimetus, vt vastava ravimvormi ravimi omaduste kokkuvõtet.
- Kui viaale hoitakse külmutatuna, tuleb need enne kasutamist lasta üles sulada. Külmunud viaalid tuleb ülessulamiseks viia ruumi, mille temperatuur on 2 °C...8 °C. Enne kasutamist tuleb veenduda, et viaalid oleks täielikult üles sulanud.
 - Üheannuselised viaalid: 10 viaaliga üheannuseliste viaalide pakendi ülessulamine võib võtta 2 tundi.
 - Mitmeannuselised viaalid: 10 viaaliga üheannuseliste viaalide pakendi ülessulamine võib võtta 6 tundi.
- Pärast viaalide võtmist temperatuurile 2 °C...8 °C tuleb uuendada karbil olevat kõlblikkusaega.
- Avamata viaale võib **hoida kuni 10 nädalat temperatuuril 2 °C...8 °C**, ületamata trükitud kõlblikkusaega (EXP).
- Teise võimalusena võib üksikuid külmutatud viaale lasta üles sulada 30 minuti jooksul temperatuuril kuni 30 °C.
- Enne kasutamist võib avamata viaale hoida kuni 12 tundi temperatuuril kuni 30 °C. Ülessulanud viaale võib käsitseda tavapärase valgustusega tubastes tingimustes.

0,3 ml annuste ettevalmistamine

- Segamiseks pöörake viaale enne kasutamist ettevaatlikult 10 korda ümber. Mitte loksutada.
- Enne segamist võib ülessulanud dispersioon sisaldada valgeid kuni valkjaid läbipaistmatuid amorfseid osakesi.
- Pärast segamist peab vaktsiin olema selge kuni kergelt pärlelav, ilma nähtavate osakesteta dispersioon. Kui vaktsiinis on nähtavaid osakesi või kui selle värv on muutunud, ei tohi seda kasutada.
- Kontrollige, kas viaal on üheannuseline või mitmeannuseline ja järgige vastavaid alltoodud kasutusjuhiseid:
 - Üheannuselised viaalid
 - Tõmmake viaalist üks 0,3 ml annus vaktsiini.
 - Hävitage viaal ja järelejäänud vaktsiin.
 - Mitmeannuselised viaalid
 - Mitmeannuselised viaalid sisaldavad kuut 0,3 ml annust.
 - Järgides aseptika nõudeid puhastage viaali punnkork ühekordse antiseptilise tamponiga.
 - Tõmmake viaalist 0,3 ml Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 lastele vanuses 5...11 aastat.

Kuu annuse väljatõmbamiseks ühest viaalist tuleb kasutada **väikese tühimahuga süstlaid ja/või nõelu**. Süstla ja nõela kombinatsiooni tühimaht ei tohi olla suurem kui 35 mikrolitrit.

Standardsete süstalde ja nõelte kasutamise korral ei pruugi ühes viaalis olla kuuenda annuse väljatõmbamiseks piisavalt vaktsiini.

- Üks vaktsiiniannus peab olema 0,3 ml.
- Kui viaali jäänud vaktsiinist ei piisa täielikuks 0,3 ml annuseks, tuleb viaal ja järelejäänud vaktsiin hävitada.
- Märkige viaalile õige kuupäev/kellaaeg. Hävitage kasutamata vaktsiin 12 tunni möödumisel pärast esmast läbistamist.

Hävitamine

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Saksamaa
Telefon: +49 6131 9084-0
Faks: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

8. MÜÜGILOA NUMBRID

Üheannuselised viaalid

EU/1/20/1528/015

Mitmeannuselised viaalid

EU/1/20/1528/016

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 21. detsember 2020

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 10. oktoober 2022

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mikrogrammi)/annuses süstedispersiooni kontsentraat COVID-19 mRNA vaktsiin

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Ravim on mitmeannuselises pruuni plastkattega viaalis ja seda tuleb enne kasutamist lahjendada.

Pärast lahjendamist sisaldab üks 0,4 ml viaal kümmet 0,2 ml annust, vt lõigud 4.2 ja 6.6.

Üks annus (0,2 ml) sisaldab 1,5 mikrogrammi tosinameraani ja 1,5 mikrogrammi famtosinameraani – COVID-19 mRNA vaktsiini (modifitseeritud nukleosiidiga, lipiidsetes nanoosakestes).

Tosinameraan on üheaahelaline 5'-cap struktuuriga informatsiooni-RNA (*messenger RNA*, mRNA), toodetud *in vitro* rakuvaba transkriptsiooni teel vastavat SARS-CoV-2 (Original) viiruse ogavalku (S-valku) kodeerivalt matriits-DNA-lt. Famtosinameraan on üheaahelaline 5'-cap struktuuriga mRNA, toodetud *in vitro* rakuvaba transkriptsiooni teel vastavat SARS-CoV-2 (Omicron BA.4-5) viiruse ogavalku (S-valku) kodeerivalt matriits-DNA-lt.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstedispersiooni kontsentraat (steriilne kontsentraat).

Vaktsiin on valge kuni valkjas külmutatud dispersioon (pH 6,9...7,9).

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mikrogrammi)/annuses süstedispersiooni kontsentraat on näidustatud 6-kuu kuni 4-aasta vanuste imikute ja laste aktiivseks immuniseerimiseks, et ennetada SARS-CoV-2 poolt põhjustatud COVID-19.

Vaktsiini kasutamine peab toimuma kooskõlas ametlike juhenditega.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Imikud ja lapsed vanuses 6 kuud kuni 4 aastat, kes ei ole läbinud esmast vaktsineerimisskeemi COVID-19 vaktsiiniga ega SARS-CoV-2 infektsiooni põdenud

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mikrogrammi)/annuses manustatakse pärast lahjendamist 3 intramuskulaarse süstena (esmane vaktsineerimisskeem, kõik süsted 0,2 ml).

Teine annus on soovitatav manustada 3 nädalat pärast esimest annust ning kolmas annus vähemalt 8 nädalat pärast teist annust (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Kui laps saab esmase vaksineerimisskeemi erinevate annuste vahel 5-aastaseks, tuleb esmane vaksineerimisskeem lõpetada sama 3-mikrogrammise või 1,5/1,5-mikrogrammise annusega.

Imikud ja lapsed vanuses 6 kuud kuni 4 aastat, kes on läbinud esmase vaksineerimisskeemi COVID-19 vaktsiiniga või SARS-CoV-2 infektsiooni põdenud

Imikutele ja lastele vanuses 6 kuud kuni 4 aastat manustatakse Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mikrogrammi/annuses) ühe 0,2 ml intramuskulaarse süstena.

Isikutele, keda on eelnevalt COVID-19 vastu vaksineeritud, tuleb Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 manustada vähemalt 3 kuud pärast COVID-19 vaktsiini viimase annuse saamist.

Raske immuunpuudulikkusega imikud ja lapsed vanuses 6 kuud kuni 4 aastat

Isikutele, kellel on raske immuunpuudulikkus, võib manustada täiendavaid annuseid riiklike juhendite kohaselt (vt lõik 4.4).

Asendatavus

Esmane vaksineerimisskeem võib hõlmata Comirnaty't, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 või Comirnaty Omicron XBB.1.5 (või kombinatsiooni), kuid see ei tohi ületada esmaseks vaksineerimisskeemiks vajalike annuste koguarvu. Esmane vaksineerimisskeem tuleb manustada ainult üks kord.

Comirnaty asendatavus teiste tootjate COVID-19 vaktsiinidega ei ole tõestatud.

Lapsed

Lastele vanuses 5...11 aastat on saadaval lastele mõeldud ravimvormid. Üksikasjad leiate teiste ravimvormide ravimi omaduste kokkuvõttest.

Vaktsiini ohutus ja efektiivsus imikutel vanuses < 6 kuud ei ole veel tõestatud.

Manustamisviis

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mikrogrammi)/annuses süstedispersiooni kontsentrati tuleb manustada pärast lahjendamist intramuskulaarselt (vt lõik 6.6).

Pärast lahjendamist sisaldavad Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 viaalid kümnet 0,2 ml vaktsiiniannust. Kümne annuse väljatõmbamiseks ühest viaalist tuleb kasutada väikese tühimahuga süstlaid ja/või nõelu. Süstla ja nõela kombinatsiooni tühimaht ei tohi olla suurem kui 35 mikrolitrit. Standardsete süstalde ja nõelte kasutamise korral ei pruugi ühes viaalis olla kümnenda annuse väljatõmbamiseks piisavalt vaktsiini. Järgmised nõuded kohalduvad olenemata süstla ja nõela tüübist:

- üks vaktsiiniannus peab olema 0,2 ml;
- kui viaali jäänud vaktsiinist ei piisa täielikuks 0,2 ml annuseks, tuleb viaal ja järelejäänud vaktsiin hävitada;
- annuse saamiseks ei tohi kokku koguda vaktsiinijääke erinevatest viaalidest.

Imikutel vanuses 6...12 kuud on soovitatav süstekoht reie anterolateraalne külg. Üheaastastel ja vanematel isikutel on soovitatav süstekoht reie anterolateraalne külg või deltalihas.

Vaktsiini ei tohi süstida intravaskulaarselt, subkutaanselt ega intradermaalselt.

Vaktsiini ei tohi segada samas süstlas mitte ühegi teise vaktsiini ega ravimpreparaadiga.

Ettevaatusabinõud enne vaktsiini manustamist vt lõik 4.4.

Vaktsiini ülessulamise, käsitlemise ja hävitamise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Üldised soovitus

Ülitundlikkus ja anafülaksia

Teatatud on anafülaksia juhtudest. Vaktsiini manustamise järgselt tekkida võiva anafülaktilise reaktsiooni korral peab olema kiiresti kättesaadav asjakohane meditsiiniline abi ja järelevalve.

Vaktsineeritud tuleb pärast vaktsiini manustamist vähemalt 15 minutit hoolikalt jälgida. Neile, kellel tekkis pärast Comirnaty eelneva annuse manustamist anafülaksia, et tohi järgmist annust manustada.

Müokardiit ja perikardiit

Comirnaty'ga vaktsineerimise järel esineb müokardiidi ja perikardiidi suurenenud risk. Need seisundid võivad tekkida juba mõne päeva jooksul pärast vaktsineerimist ja on esinenud peamiselt 14 päeva jooksul pärast vaktsineerimist. Neid on täheldatud sagedamini pärast teist vaktsineerimist ja sagedamini noorematel meestel (vt lõik 4.8). Olemasolevad andmed näitavad, et enamik juhte paraneb. Mõnedel juhtudel oli vajalik intensiivravi ning on esinenud surmaga lõppenud juhte.

Tervishoiutöötajad peavad olema valvsad müokardiidi ja perikardiidi nähtude ja sümptomite suhtes. Vaktsineeritavatele (sh lapsevanematele ja hooldajatele) tuleb selgitada, et nad pöörduksid otsekohe arsti poole, kui neil tekivad pärast vaktsineerimist müokardiidile või perikardiidile viitavad sümptomid, näiteks (äge ja püsiv) rindkerevalu, raskendatud hingamine või südamepekslemine.

Tervishoiutöötajad peavad selle seisundi diagnoosimisel ja ravimisel järgima ravijuhendit ja/või konsulteerima spetsialistidega.

Ärevusega seotud reaktsioonid

Seoses vaktsineerimisprotseduuriga võivad tekkida ärevusega seotud reaktsioonid, sh vasovagaalsed reaktsioonid (sünkoop), hüperventilatsioon või stressiga seotud reaktsioonid (nt pearinglus, palpitatsioonid, südame löögisageduse kiirenemine, vererõhu muutused, paresteesia, hüpesteesia ja higistamine). Stressiga seotud reaktsioonid on ajutised ja isemööduvad. Inimestel soovitatakse pöörduda vaktsineerija poole ning paluda neil sümptomeid hinnata. Minestamise tagajärjel tekkida võivate vigastuste vältimiseks tuleb kindlasti tarvitusele võtta ettevaatusabinõud.

Kaasuvad haigused

Palavikuga kulgeva ägeda haigusega või ägeda infektsiooniga isikutele tuleb vaktsineerimine edasi lükata. Kerge infektsiooni ja/või madala palaviku korral ei pea vaktsineerimisega ootama.

Trombotsütopeenia ja hüübimishäired

Nagu teiste intramuskulaarsete süstete puhul, tuleb vaktsiini manustada ettevaatusega isikutele, kes saavad ravi antikoagulantidega või kellel on trombotsütopeenia või mis tahes hüübimishäire (nt hemofiilia), kuna neil isikutele võib pärast intramuskulaarset manustamist tekkida veritsus või verevalumid.

Immuunpuudulikkusega isikud

Immuunpuudulikkusega isikutele, sh immunosuppressantidega ravi saavatel isikutele ei ole vaktsiini efektiivsust ja ohutust hinnatud. Immuunpuudulikkusega isikutele võib Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 olla vähem efektiivne.

Kaitse kestus

Vaktsiini pakutava kaitse kestus ei ole teada, kuna seda alles piiritletakse käimasolevate kliiniliste uuringutega.

Vaktsiini efektiivsuse piirangud

Nagu kõikide vaktsiinide puhul, ei pruugi ka Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 olla efektiivne kõigil vaktsineeritudel. Täieliku kaitse tekkimiseks pärast vaktsineerimist võib kuluda kuni 7 päeva.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole uuritud.

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 manustamist koos teiste vaktsiinidega ei ole uuritud.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mikrogrammi)/annuses süstedispersiooni kontsentraat ei ole mõeldud üle 5-aastastele isikutele.

Üksikasjad kasutamise kohta üle 5-aastastel isikutel leiate teiste ravimvormide ravimi omaduste kokkuvõttest.

Fertiilsus

Loomkatsed ei näita otsest ega kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise, jalgrattaga sõitmise ja masinate käsitlemise võimet. Samas võivad mõned lõigus 4.8 mainitud kõrvaltoimed ajutiselt mõjutada teie autojuhtimise, jalgrattaga sõitmise või masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 annuse ohutusandmed on tuletatud Comirnaty ja omikrontüve suhtes kohandatud ohutusandmetest.

Comirnaty

Imikud vanuses 6...23 kuud – pärast 3 annust

Uuringu 3 (II/III faas) analüüsi andmeil olid 1776 imikut (1178 algselt heakskiidetud Comirnaty 3 mikrogrammi rühmas ja 598 platseeborühmas) 6...23 kuu vanused. Tuginedes pimendatud, platseebokontrolliga jälgimisperioodi andmetele (andmete kogumise lõppkuupäev 29. aprill 2022), jälgiti 570 imikut vanuses 6...23 kuud, kes said 3-annuselise esmase vaktsineerimisskeemi (386 Comirnaty 3 mikrogrammi rühmas ja 184 platseeborühmas) mediaanajaga 1,3 kuud pärast kolmanda annuse manustamist.

Kõige sagedasemad kõrvaltoimed 6...23 kuu vanustel imikutel, kes said esmase vaktsineerimisskeemi mis tahes annusega, olid ärritus (> 60%), uimasus (> 40%), söögiisu vähenemine (> 30%), süstekoha tundlikkus (> 20%), süstekoha punetus ja palavik (> 10%).

Lapsed vanuses 2...4 aastat – pärast 3 annust

Uuringu 3 (II/III faas) analüüsi andmeil olid 2750 last (1835 Comirnaty 3 mikrogrammi rühmas ja 915 platseeborühmas) 2...4-aastased. Tuginedes pimendatud, platseebokontrolliga jälgimisperioodi andmetele (andmete kogumise lõppkuupäev 29. aprill 2022), jälgiti 886 last vanuses 2...4 aastat, kes

said 3-annuselise esmase vaksineerimisskeemi (606 Comirnaty 3 mikrogrammi rühmas ja 280 platseeborühmas) mediaanajaga 1,4 kuud pärast kolmanda annuse manustamist.

Kõige sagedasemad kõrvaltoimed 2...4-aastastel lastel, kes said esmase vaksineerimisskeemi mis tahes annusega, olid valu süstekohas ja väsimus (> 40%) ning süstekoha punetus ja palavik (> 10%).

Lapsed vanuses 5...11 aastat (st 5 kuni < 12-aastased) – pärast 2 annust

Uuringus 3 manustati kokku 3109 lapsele vanuses 5...11 aastat vähemalt üks annus Comirnaty 10 µg ja kokku 1538 lapsele vanuses 5...11 aastat manustati platseebot. Uuringu 3 II/III faasi analüüsimise ajaks andmete kogumise lõppkuupäevaga 20. mai 2022 oli 2206 (1481 Comirnaty 10 µg rühmas ja 725 platseeborühmas) last jälgitud platseebokontrolliga, pimendatud jälgimisperioodil ≥ 4 kuud pärast teise annuse manustamist. Uuringu 3 ohutushindamine on käimas.

Comirnaty üldine ohutusprofiil 5...11-aastastel osalejatel sarnanes ≥ 16 -aastaste osalejate omaga. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed 5...11-aastastel lastel, kes said kaks annust, olid valu süstekohas (> 80%), väsimus (> 50%), peavalu (> 30%), punetus ja turse süstekohas (≥ 20), müalgia, külmavärinad ja diarröa (> 10%).

Lapsed vanuses 5...11 aastat (st 5 kuni < 12-aastased) – pärast tõhustusannust

Uuringu 3 alarühmas said kokku 401 last vanuses 5...11 aastat Comirnaty 10 µg tõhustusannuse vähemalt 5 kuud (vahemik 5...9 kuud) pärast esmase vaksineerimisskeemi lõpetamist. Uuringu 3 II/III faasi alarühma analüüs põhineb kuni 22. märtsini 2022 kogutud andmetel (jälgimisaja mediaan 1,3 kuud).

Tõhustusannuse üldine ohutusprofiil oli sarnane esmase vaksineerimisskeemi järgselt täheldatuga. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed lastel vanuses 5...11 aastat olid valu süstekohas (> 70%), väsimus (> 40%), peavalu (> 30%), müalgia, külmavärinad, punetus ja turse süstekohas (> 10%).

Noorukid vanuses 12...15 aastat – pärast 2 annust

Uuringu 2 pikaajalise ohutuskontrolli analüüsis osales 2260 noorukit (1131 Comirnaty rühmas ja 1129 platseebo rühmas) vanuses 12...15 aastat. Neist 1559 noorukit (786 Comirnaty rühmas ja 773 platseebo rühmas) on jälgitud ≥ 4 kuud pärast teise annuse manustamist.

Comirnaty üldine ohutusprofiil 12...15-aastastel noorukitel sarnanes ≥ 16 -aastaste osalejate omaga. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed 12...15-aastastel noorukitel, kes said 2 annust, olid valu süstekohas (> 90%), väsimus ja peavalu (> 70%), müalgia ja külmavärinad (> 40%), artralgia ja pürektsia (> 20%).

Osalejad vanuses ≥ 16 aastat – pärast 2 annust

Uuringus 2 manustati kokku 22 026 osalejale vanuses ≥ 16 aastat vähemalt 1 annus Comirnaty 30 µg ja kokku 22 021 osalejale vanuses ≥ 16 aastat manustati platseebot (sh noorukid vanuses 16...17 aastat, kellest 138-le manustati vaktsiini ja 145-le platseebot). Kokku 20 519 osalejale vanuses ≥ 16 aastat manustati 2 annust Comirnaty't.

Uuringu 2 andmete analüüsimise ajaks (platseebokontrolliga pimendatud jälgimisperioodi (kuni osalejate pimemenetluse lõpetamise kuupäevadeni) andmete kogumise lõppkuupäev oli 13. märts 2021) oli ≥ 4 kuud pärast teise annuse manustamist kokku jälgitud 25 651 (58,2%) osalejat (13 031 Comirnaty rühmas ja 12 620 platseeborühmas) vanuses ≥ 16 aastat. Hinnati kokku 15 111 (7704 Comirnaty rühmas ja 7407 platseeborühmas) 16...55-aastast osalejat ja kokku 10 540 (5327 Comirnaty rühmas ja 5213 platseeborühmas) ≥ 56 -aastast osalejat.

Kõige sagedasemad kõrvaltoimed 16-aastastel ja vanematel osalejatel, kes said 2 annust, olid valu süstekohas (> 80%), väsimus (> 60%), peavalu (> 50%), müalgia (> 40%), külmavärinad (> 30%), artralgia (> 20%) ning pürektsia ja turse süstekohas (> 10%); kõrvaltoimed olid üldjuhul kerge või mõõduka intensiivsusega ja taandusid mõne päeva jooksul pärast vaksineerimist. Kõrgema vanuse korral vähenes veidi kõrvaltoimete esinemissagedus.

Viiesaja neljakümne viie ≥ 16 -aastase, Comirnaty't saava, uuringueelselt SARS-CoV-2 suhtes seropositiivse osaleja ohutusprofiil sarnanes üldpopulatsiooni omaga.

Osalejad vanuses ≥ 12 aastat – pärast tõhustusannust

Uuringu 2 II/III faasi alarühmas osalejatele (306 täiskasvanut vanuses 18...55 aastat, kes olid saanud Comirnaty esmase 2-annuselise vaktsineerimisskeemi) manustati ligikaudu 6 kuud (vahemikus 4,8...8,0 kuud) pärast 2. annuse saamist Comirnaty tõhustusannus. Üldiselt oli tõhustusannuse saanud osalejate järelkontrolli mediaanne kestus 8,3 kuud (vahemikus 1,1...8,5 kuud) ja 301 osalejat jälgiti ≥ 6 kuud pärast tõhustusannuse saamist kuni andmete kogumise lõppkuupäevani (22. november 2021).

Tõhustusannuse üldine ohutusprofiil oli sarnane 2 annuse manustamise järgselt täheldatuga. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed 18...55-aastastel osalejatel olid valu süstekohas ($> 80\%$), väsimus ($> 60\%$), peavalu ($> 40\%$), müalgia ($> 30\%$), külmavärinad ja artralgia ($> 20\%$).

Platseebokontrolliga tõhustusannuse uuringus 4 manustati uuringust 2 värvatud ≥ 16 -aastastele osalejatele vähemalt 6 kuud pärast Comirnaty teist annust Comirnaty tõhustusannus (5081 osalejat) või platseebo (5 044 osalejat). Üldiselt oli tõhustusannuse saanud osalejate järelkontrolli mediaanne kestus 2,8 kuud (vahemikus 0,3...7,5 kuud) pärast tõhustusannuse manustamist pimedatud, platseebokontrolliga järelkontrolli perioodil kuni andmete kogumise lõppkuupäevani (8. veebruar 2022). Neist 1281 osalejat (895 Comirnaty rühmas ja 386 platseeborühmas) jälgiti ≥ 4 kuud pärast Comirnaty tõhustusannuse saamist. Comirnaty uusi kõrvaltoimeid ei tuvastatud.

Uuringu 2 II/III faasi alarühmas osalejatele (825 noorukit vanuses 12...15 aastat, kes olid saanud Comirnaty esmase 2-annuselise vaktsineerimisskeemi) manustati ligikaudu 11,2 kuud (vahemikus 6,3...20,1 kuud) pärast 2. annuse saamist Comirnaty tõhustusannus. Üldiselt oli tõhustusannuse saanud osalejate järelkontrolli mediaanne kestus 9,5 kuud (vahemikus 1,5...10,7 kuud) kuni andmete kogumise lõppkuupäevani (3. november 2022). Comirnaty uusi kõrvaltoimeid ei tuvastatud.

Tõhustusannus pärast esmast vaktsineerimist teise müügiluba omava COVID-19 vaktsiiniga
Viies sõltumatus uuringus Comirnaty tõhustusannuse kasutamise kohta isikutel, kelle esmane vaktsineerimisskeem oli lõpule viidud teise müügiluba omava COVID-19 vaktsiiniga (heteroloogne tõhustusannus), uusi ohutusprobleeme ei tuvastatud (vt lõik 5.1).

Omikrontüve suhtes kohandatud Comirnaty

Imikud vanuses 6...23 kuud – pärast tõhustusannust (neljandat annust)

Uuringu 6 (III faas) alarühmas said 39 osalejat vanuses 6...23 kuud, kes olid eelnevalt saanud 3 Comirnaty annust, 2,1...8,6 kuud pärast 3. annuse saamist Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mikrogrammi) tõhustusannuse (neljanda annuse). Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tõhustusannuse (neljanda annuse) saanud osalejate jälgimise mediaanaeg oli vähemalt 1,7 kuud.

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tõhustusannuse (neljanda annuse) ohutusprofiil oli sarnane sellele, mida täheldati pärast 3 annust. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed 6...23 kuu vanustel osalejatel olid ärritus ($> 20\%$), söögiisu vähenemine ($> 10\%$) ja uimasus ($> 10\%$).

Lapsed vanuses 2...4 aastat – pärast tõhustusannust (neljandat annust)

Uuringu 6 (III faas) alarühmas said 124 osalejat vanuses 2...4 aastat, kes olid eelnevalt saanud 3 Comirnaty annust, 2,2...8,6 kuud pärast 3. annuse saamist Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mikrogrammi) tõhustusannuse (neljanda annuse). Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tõhustusannuse (neljanda annuse) saanud osalejate jälgimise mediaanaeg oli vähemalt 1,8 kuud.

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tõhustusannuse (neljanda annuse) ohutusprofiil oli sarnane sellele, mida täheldati pärast 3 annust. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed 2...4-aastastel osalejatel olid valu süstekohas ($> 30\%$) ja väsimus ($> 20\%$).

Lapsed vanuses 5...11 aastat (st 5 kuni < 12 -aastased) – pärast tõhustusannust (neljandat annust)

Uuringu 6 (III faas) alarühmas said 113 osalejat vanuses 5...11 aastat, kes olid eelnevalt saanud 3 Comirnaty annust, 2,6...8,5 kuud pärast 3. annuse saamist Comirnaty Original/Omicron BA.4-5

(5/5 mikrogrammi) tõhususannuse (neljanda annuse). Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tõhususannuse (neljanda annuse) saanud osalejate jälgimise mediaanaeg oli vähemalt 1,6 kuud.

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tõhususannuse (neljanda annuse) ohutusprofiil oli sarnane sellele, mida täheldati pärast 3 annust. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed osalejatel vanuses 5...11 aastat olid valu süstekohas (> 60%), väsimus (> 40%), peavalu (> 20%) ja müalgia (> 10%).

12-aastased ja vanemad osalejad – pärast Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tõhususannust (neljandat annust)

Uuringu 5 (II/III faas) alarühmas said 107 osalejat vanuses 12...17 aastat, 313 osalejat vanuses 18...55 aastat ja 306 osalejat vanuses 56 aastat ja vanemad, kes olid eelnevalt saanud 3 Comirnaty annust, 5,4...16,9 kuud pärast 3. annuse saamist Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 mikrogrammi) tõhususannuse (neljanda annuse). Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tõhususannuse (neljanda annuse) saanud osalejate jälgimise mediaanaeg oli vähemalt 1,5 kuud.

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tõhususannuse (neljanda annuse) ohutusprofiil oli sarnane sellele, mida täheldati pärast 3 annust. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed 12-aastastel ja vanematel osalejatel olid valu süstekohas (> 60%), väsimus (> 50%), peavalu (> 40%), müalgia (> 20%), külmavärinad (> 10%) ja artralgia (> 10%).

Comirnaty ja Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgsete kogemuste käigus 6 kuu vanustel ja vanematel isikutel täheldatud kõrvaltoimete tabel

Kliiniliste uuringute käigus täheldatud kõrvaltoimed on loetletud allpool, vastavalt järgmistele esinemissageduse kategooriatele: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 1. Comirnaty ja Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 kliiniliste uuringute ja Comirnaty turuletulekujärgsete kogemuste käigus 6 kuu vanustel ja vanematel isikutel esinenud kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoimed ³²
Vere ja lümfisüsteemi häired	Sage	Lümphadenopaatia ^a
Immuunsüsteemi häired	Aeg-ajalt	Ülitundlikkus-reaktsioonid (nt lööve ⁱ , sügelus, urtikaaria, angioödeem ^b)
	Teadmata	Anafülaksia
Ainevahetus- ja toitumishäired	Aeg-ajalt	Söögiisu vähenemine
Psühhiaatrilised häired	Väga sage	Ärrituvus ^k
	Aeg-ajalt	Unetus
Närvisüsteemi häired	Väga sage	Peavalu, uimasus ^k
	Aeg-ajalt	Pearinglus ^d , letargia
	Harv	Äge perifeerne näonärvihaigus ^c
	Teadmata	Paresteesia ^d , hüpesteesia ^d
Südame häired	Väga harv	Müokardiit ^d , perikardiit ^d
Seedetrakti häired	Väga sage	Kõhulahtisus ^d
	Sage	Iiveldus, oksendamise ^d
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Aeg-ajalt	Hüperhidroos, öine higistamine
	Teadmata	Multiformne erüteem ^d
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Väga sage	Artralgia, müalgia
	Aeg-ajalt	Valu jäsemetes ^e
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Teadmata	Vererohke menstruatsioon ^l
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage	Valu süstekohas, tundlikkus süstekohas ^k , väsimus, külmavärinad, pürektsia ^f , turse süstekohas

	Sage	Punetus süstekohas ^h
	Aeg-ajalt	Asteenia, halb enesetunne, sügelus süstekohas
	Teadmata	Vaktsineeritud jäseme ulatuslik turse ^d , näo turse ^g

- 5-aastastel ja vanematel osalejatel teatati lümfadenopaatiast sagedamini pärast tõhustusannust ($\leq 2,8\%$) kui pärast esmase vaktsineerimisskeemi annuseid ($\leq 0,9\%$).
- Angioödeemi esinemissagedus oli harv.
- Kliinilise uuringu ohutusalase jälgimisperioodi jooksul seisuga 14. november 2020 teatas neli osalejat COVID-19 mRNA vaktsiini rühmas ägedast perifeerselt näonärvihalvatusest. Näonärvihalvatus tekkis 37. päeval pärast 1. annuse saamist (osaleja ei saanud 2. annust) ning 3., 9. ja 48. päeval pärast 2. annuse saamist. Platseeborühmas ägeda perifeerse näonärvihalvatuse (ehk paralüüsi) juhtudest ei teatatud.
- Kõrvaltoime tuvastati turuletulekujärgselt.
- Kohaldub vaktsineeritud käsivarrele.
- Teise annuse manustamise järgselt oli pürekia esinemissagedus suurem kui pärast esimese annuse manustamist.
- Müügiloo andmise järel on teatatud näo tursest vaktsiini saanud isikutel, kellel on anamneesis dermatoloogiliste täiteainete süsted.
- Osalejatel vanuses 6 kuud kuni 11 aastat esines süstekoha punetust sagedamini (väga sage).
- Lööbe esinemissagedus 6...23 kuu vanustel osalejatel oli sage.
- Söögiisu vähenemise esinemissagedus 6...23 kuu vanustel osalejatel oli väga sage.
- Ärritus, tundlikkus süstekohas ja uimasus esinevad 6...23 kuu vanustele osalejatel.
- Enamik juhte näis olevat kerged ja ajutised.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Müokardiit ja perikardiit

Müokardiidi suurenenud risk pärast Comirnaty'ga vaktsineerimist on suurim noorematel meestel (vt lõik 4.4).

Kahes suures Euroopa farmakoepidemioloogilises uuringus hinnati pärast Comirnaty teist annust täiendavat riski noorematel meestel. Ühes uuringus tõendati, et 7 päeva pärast teist annust esines 12...29-aastastel meestel ligikaudu 0,265 (95% usaldusvahemik: 0,255...0,275) täiendavat müokardiidijuhtu 10 000 isiku kohta võrreldes isikutega, kes ei saanud vaktsiini. Teises uuringus esines 16...24-aastastel meestel 28 päeva pärast teist annust 0,56 (95% usaldusvahemik: 0,37...0,74) täiendavat müokardiidijuhtu 10 000 isiku kohta võrreldes isikutega, kes ei saanud vaktsiini.

Piiratud andmed näitavad, et müokardiidi ja perikardiidi tekkerisk pärast Comirnaty'ga vaktsineerimist näib lastel vanuses 5...11 aastat olevat väiksem kui 12...17-aastastel.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigest võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu ja lisada partii number, kui see on saadaval.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise andmed on saadaval kliinilises uuringus osalenud 52 uuritava kohta, kellele manustati lahendusvea tõttu 58 mikrogrammi Comirnaty't. Vaktsiini saajad ei teatanud reaktogeensuse ega kõrvaltoimete esinemissageduse suurenemisest.

Üleannustamise korral on soovitatav jälgida elulisi funktsioone ja vajaduse korral alustada sümptomaatilist ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: vaktsiinid, viraalsed vaktsiinid; ATC-kood: J07BN01

Toimemehhanism

Comirnaty sisaldab modifitseeritud nukleosiidiga mRNA-d, mis on pakitud lipiidsetesse nanoosakestesse, mille abil viiakse mittereplitseeruv RNA peremeesrakkudesse. Selle tulemusena käivitub SARS-CoV-2 S ogavalgu antigeeni transientne ekspressioon. mRNA kodeerib membraanseoselist täispikka ogavalgu S, mille kesksel heeliksil on kaks punktmutatsiooni. Nende kahe aminohappe mutatsioon proliiniks lukustab ogavalgu S antigeenselt eelistatud fusioonieelsesesse struktuuri. Vaktsiin kutsus esile nii neutraliseerivate antikehade kui ka rakulise immuunvastuse tekke ogavalgu antigeeni vastu, mis võivad osaleda COVID-19 vastases kaitses.

Efektiivsus

Omikrontüve suhtes kohandatud Comirnaty

Immunogeensus lastel vanuses 6 kuud kuni 4 aastat – pärast tõhustusannust (neljas annus)

Uuringu 6 alarühmas said 60 osalejat vanuses 6 kuud kuni 4 aastat pärast 3 eelnevat annust Comirnaty 3 mikrogrammi/annuses süstedispersiooni kontsentrati Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mikrogrammi) tõhustusannuse (neljanda annuse). Tulemused hõlmavad immunogeensusu andmeid uuringu 3 võrdlusrühmast, kus osalenud 6 kuu kuni 4 aasta vanused uuritavad said 3 annust Comirnaty 3 mikrogrammi/annuses süstedispersiooni kontsentrati.

Üks kuu pärast tõhustusannust (neljandat annust) kutsus Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mikrogrammi) tõhustusannus esile suuremad Omicron BA.4-5-spetsiifilised neutraliseerivad tiitrid (olenemata sellest, kas osalejad olid uuringueelse seisuga SARS-CoV-2 põdenud või mitte) võrreldes tiitritega võrdlusrühmas, kus osalejad said 3 annust Comirnaty 3 mikrogrammi/annuses süstedispersiooni kontsentrati. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mikrogrammi) kutsus esile ka võrdlusrühma tiitritega sarnased võrdlustüvespetsiifilised tiitrid.

Vaktsiini immunogeensusu tulemused pärast tõhustusannuse manustamist 6 kuu kuni 4 aasta vanustele osalejatele on esitatud tabelis 2.

Tabel 2. Geomeetrised keskmised tiitrid – uuringu 6 alarühm – osalejad, kelle kohta olid või puudusid tõendid infektsiooni varasema põdemise kohta – vanuses 6 kuud kuni 4 aastat – hinnatava immunogeensusega populatsioon

SARS-CoV-2 neutraliseerimise analüüs	Vanuserühm	Proovivõtu ajapunkt ^a	Vaktsiinirühm (nagu määratud/randomiseeritud)			
			Uuring 6 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 1,5/1,5 µg 4. annuse saamisel ja 1 kuu pärast 4. annust		Uuring 3 Comirnaty 3 µg 3. annuse saamisel ja 1 kuu pärast 3. annust	
			n ^b	GMT ^c (95% CI ^c)	n ^b	GMT ^c (95% CI ^c)
Omicron BA.4-5 – NT50 (tiiter) ^d	6-kuused kuni 4-aastased	Enne vaktsineerimist	54	192,5 (120,4; 307,8)	54	70,5 (51,1; 97,2)
		1 kuu	58	1695,2 (1151,8; 2494,9)	54	607,9 (431,1; 857,2)
Võrdlustüvi – NT50 (tiiter) ^d	6-kuused kuni 4-aastased	Enne vaktsineerimist	57	2678,1 (1913,0; 3749,2)	53	776,8 (536,4; 1125,0)
		1 kuu	58	9733,0 (7708,2; 12 289,6)	53	9057,3 (7223,4; 11 356,8)

Lühendid: CI = usaldusvahemik (*confidence interval*); GMT = geomeetrisel keskmise tiiter (*geometric mean titre*); LLOQ = kvantifitseerimise alampiir (*lower limit of quantitation*); NT50 = 50% neutraliseeriv tiiter; SARS-CoV-2 = raskekujulise ägeda respiratoorse sündroomiga koroonaviirus-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*).

- Uuringuplaaniga kindlaks määratud vereproovi võtmise ajad.
- n = osalejate arv, kellel on antud proovide võtmise ajapunktides konkreetse analüüsi kehtivad ja kindlad analüüsitulemused.
- GMT-d ja kahepoolsed 95% usaldusvahemikud arvutati tiitrite keskmise logaritmi ja vastavate usaldusvahemike astendamise (Student T jaotuse alusel). Analüüsitulemustele, mille väärtus jäi alla LLOQ, määrati väärtuseks $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- SARS-CoV-2 NT50 määramiseks kasutati valideeritud 384 süvendiga analüüsiplatvormi (originaaltüvi [2020. aasta jaanuaris isoleeritud USA-WA1/2020] ja Omicron B.1.1.529 alamvariant BA.4/BA.5).

Immunogeensus lastel vanuses 5...11 aastat (st 5 kuni < 12-aastased) – pärast tõhustusannust (neljandat annust)

Uuringu 6 alarühmas said 103 osalejat vanuses 5...11 aastat, kes olid eelnevalt saanud Comirnaty esmase 2-annuselise vaktsineerimisskeemi ja tõhustusannuse, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tõhustusannuse (neljanda annuse). Tulemused hõlmavad immunogeensuse andmeid uuringu 3 võrdlusalarühmast, kus osalenud 5...11-aastased uuritavad said 3 annust Comirnaty. 5...11-aastastest osalejatest, kes said neljanda annuse Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, ja 5...11-aastastest osalejatest, kes said kolmanda annuse Comirnaty't, vastavalt 57,3% ja 58,4% olid uuringueelselt SARS-CoV-2 suhtes seroposiitvused.

Üks kuu pärast Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tõhustusannuse (neljanda annuse) manustamist tekkinud immuunvastus kutsus esile üldiselt sarnased Omicron BA.4/BA.5-spetsiifilised neutraliseerivad tiitrid võrreldes tiitritega võrdlusrühmas, kus osalejad said 3 annust Comirnaty't. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 kutsus esile ka võrdlusrühma tiitritega sarnased võrdlustüvespetsiifilised tiitrid.

Vaktsiini immunogeensuse tulemused pärast tõhustusannuse manustamist 5...11-aastastele osalejatele on esitatud tabelis 3.

Tabel 3. Uuring 6 – geomeetrilise keskmise suhe ja geomeetrilised keskmised tiitrid – osalejad, kelle kohta olid või puudusid tõendid infektsiooni varasema põdemise kohta – vanus 5...11 aastat – hinnatava immunogeensusega populatsioon

SARS-CoV-2 neutraliseerimise analüüs	Proovivõtu ajapunkt ^a	Vaktsiinirühm (nagu määratud/randomiseeritud)				
		Uuring 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5) 10 µg 4. annuse saamisel 1 kuu pärast 4. annust		Uuring 3 Comirnaty 10 µg 3. annuse saamisel 1 kuu pärast 3. annust		Uuring 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5)/Comirnaty 10 µg
		n ^b	GMT ^c (95% CI ^e)	n ^b	GMT ^c (95% CI ^e)	GMR ^d (95% CI ^d)
Omicron BA.4-5 – NT50 (tiiter) ^e	Enne vaktsineerimist	102	488,3 (361,9; 658,8)	112	248,3 (187,2; 329,5)	-
	1 kuu	102	2189,9 (1742,8; 2751,7)	113	1393,6 (1175,8; 1651,7)	1,12 (0,92; 1,37)
Võrdlustüvi – NT50 (tiiter) ^e	Enne vaktsineerimist	102	2904,0 (2372,6; 3554,5)	113	1323,1 (1055,71; 658,2)	-
	1 kuu	102	8245,9 (7108,9; 9564,9)	113	7235,1 (6331,5; 8267,8)	-

Lühendid: CI = usaldusvahemik (*confidence interval*); GMR = geomeetrilise keskmise suhe (*geometric mean ratio*); GMT = geomeetrilise keskmise tiiter (*geometric mean titre*); LLOQ = kvantifitseerimise alampiir (*lower limit of quantitation*); LS = vähimruut (*least square*); N-binding = SARS-CoV-2 nukleoproteiini siduv; NT50 = 50% neutraliseeriv tiiter; SARS-CoV-2 = raskekujulise ägeda respiratoorse sündroomiga koroonaviirus-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*).

- Uuringuplaaniga kindlaks määratud vereproovi võtmise ajad.
- n = osalejate arv, kellel on antud proovide võtmise ajapunktides konkreetse analüüsi kehtivad ja kindlad analüüsitulemused.
- GMT-d ja kahepoolset 95% usaldusvahemikud arutati tiitrite keskmise logaritmi ja vastavate usaldusvahemike astendamise (Student T jaotuse alusel). Analüüsitulemustele, mille väärtus jäi alla LLOQ, määrati väärtuseks $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- GMR-id ja kahepoolset 95% usaldusvahemikud arutati LS-i keskmiste erinevuste ja vastavate usaldusvahemike astendamise, võttes aluseks logaritmiliselt teisendatud neutraliseerivate tiitrite analüüsi, kasutades uuringueelsel neutraliseerival tiitril (logaritmiline skaala) ja vaktsiinirühmal või vanuserühmal põhinevat lineaarset regressioonimudelit.
- SARS-CoV-2 NT50 määramiseks kasutati valideeritud 384 süvendiga analüüsiplatvormi (originaaltüvi [2020. aasta jaanuaris isoleeritud USA-WA1/2020] ja Omicron B.1.1.529 alamvariant BA.4/BA.5).

Immunogeensus 12-aastastel ja vanematel osalejatel – pärast tõhustusannust (neljandat annust)

Uuringu 5 alarühmas said 105 osalejat vanuses 12...17 aastat, 297 osalejat vanuses 18...55 aastat ja 286 osalejat vanuses 56 aastat ja vanemad, kes olid eelnevalt läbinud Comirnaty 2-annuselise esmase vaktsineerimisskeemi ja saanud tõhustusannuse, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tõhustusannuse (neljanda annuse). 12...17-aastastest, 18...55-aastastest ning 56-aastastest ja vanematest osalejatest vastavalt 75,2%, 71,7% ja 61,5% olid uuringueelselt SARS-CoV-2 suhtes seroposiitvused.

Omicron BA.4-5 ja võrdlustüvede vastaste 50% neutraliseerivate antikehade tiitrite (NT50) analüüsiandmed 56-aastastel ja vanematel osalejatel, kes said uuringus 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tõhustusannuse (neljanda annuse), võrreldes uuringu 4 alarühmas osalejatega, kes said Comirnaty tõhustusannuse (neljanda annuse), näitasid omikrontüve BA.4-5 vastase reaktsiooni osas Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 paremust võrreldes Comirnaty'ga geomeetrilise keskmise suhte (*geometric mean ratio*, GMR) osas ja mittehalvemust seroloogilise vastuse määrade erinevuse osas ning võrdlustüve vastase immuunvastuse mittehalvemust GMR-i põhjal (tabel 4).

Omicron BA.4/BA.5 vastase NT50 analüüsiandmed 18...55-aastastel osalejatel võrreldes 56-aastaste ja vanemate osalejatega, kes said uuringus 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tõhustusannuse (neljanda annuse), näitasid 18...55-aastaste ja 56-aastaste ja vanemate osalejate võrdluses mittehalvemust nii GMR-i kui ka seroloogilise vastuse määrade erinevuse osas (tabel 4).

Uuringus hinnati ka Omicron BA.4-5 SARS-CoV-2 ja võrdlustüvede vastase NT50 sisaldust enne vaksineerimist ja 1 kuu pärast vaksineerimist osalejatel, kes said tõhustusannuse (neljanda annuse) (tabel 5).

Tabel 4. SARS-CoV-2 GMT-d (NT50) ja seroloogilise vastusega osalejate protsentuaalne erinevus 1 kuu pärast vaksineerimisskeemi – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 uuringust 5 ja Comirnaty uuringu 4 alarühmast – osalejad, kelle kohta olid või puudusid tõendid SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta – hinnatava immunogeensusega populatsioon

SARS-CoV-2 GMT-d (NT50) 1 kuu pärast vaksineerimisskeemi								
SARS-CoV-2 neutraliseerimise analüüs	Uuring 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Uuringu 4 alarühm Comirnaty		Vanuserühmade võrdlus	Vaktsiini- rühmade võrdlus
	18...55-aastased		56-aastased ja vanemad		56-aastased ja vanemad		Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 18...55-aastased / ≥ 56-aastased	≥ 56-aastased Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5/ Comirnaty
	n ^a	GMT ^c (95% CI ^c)	n ^a	GMT ^b (95% CI ^b)	n ^a	GMT ^b (95% CI ^b)	GMR ^c (95% CI ^c)	GMR ^c (95% CI ^c)
Omicron BA.4-5 – NT50 (tiiter) ^d	297	4455,9 (3851,7; 5154,8)	284	4158,1 (3554,8; 4863,8)	282	938,9 (802,3; 1098,8)	0,98 (0,83; 1,16) ^e	2,91 (2,45; 3,44) ^f
Võrdlustüvi – NT50 (tiiter) ^d	-	-	286	16 250,1 (14 499,2; 18 212,4)	289	10 415,5 (9366,7; 11 581,8)	-	1,38 (1,22; 1,56) ^g
Seroloogilise vastusega osalejate osakaalude erinevus 1 kuu pärast vaksineerimisskeemi								
SARS-CoV-2 neutraliseerimise analüüs	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Uuringu 4 alarühm Comirnaty		Vanuserühmade võrdlus	Vaktsiini- rühmade võrdlus ≥ 56-aastased
	18...55-aastased		56-aastased ja vanemad		56-aastased ja vanemad		Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 18...55-aastased / ≥ 56-aastased	Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5/ Comirnaty
	N ^h	n ⁱ (%) (95% CI ^k)	N ^h	n ⁱ (%) (95% CI ^k)	N ^h	n ⁱ (%) (95% CI ^l)	Erinevus ^k (95% CI ^l)	Erinevus ^k (95% CI ^l)
Omicron BA.4-5 – NT50 (tiiter) ^d	294	180 (61,2) (55,4; 66,8)	282	188 (66,7) (60,8; 72,1)	273	127 (46,5) (40,5; 52,6)	-3,03 (-9,68; 3,63) ^m	26,77 (19,59; 33,95) ⁿ

Lühendid: CI = usaldusvahemik (*confidence interval*); GMR = geomeetrilise keskmise suhe (*geometric mean ratio*); GMT = geomeetrilise keskmise tiiter (*geometric mean titre*); LLOQ = kvantifitseerimise alampiir (*lower limit of quantitation*); LS = vähimruut (*least square*); NT50 = 50% neutraliseeriv tiiter; SARS-CoV-2 = raskekujulise ägeda respiratoorse sündroomiga koroonaviirus-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*).

Märkus. Seroloogiline vastus on määratletud kui ≥ 4-kordne suurenemine võrreldes uuringueelsete näitajatega. Kui uuringueelne näitaja on väiksem kui LLOQ, peetakse vaksineerimisjärgset analüüsitulemust ≥ 4 × LLOQ seroloogiliseks vastuseks.

a. n = osalejate arv, kellel on antud proovide võtmise ajapunktides konkreetse analüüsi kehtivad ja kindlad analüüsitulemused.

- b. GMT-d ja kahepoolsed 95% usaldusvahemikud arvatati tiitrite keskmise logaritmi ja vastavate usaldusvahemike astendamise (Student T jaotuse alusel). Analüüsitulemustele, mille väärtus jäi alla LLOQ, määrati väärtuseks $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- c. GMR-id ja kahepoolsed 95% usaldusvahemikud arvatati LS-i keskmiste erinevuste ja vastavate usaldusvahemike astendamise, võttes aluseks logaritmiliselt teisendatud neutraliseerivate tiitrite analüüsi, kasutades uuringueelsel neutraliseerival tiitril (logaritmiline skaala) ja vaktsiinirühmal või vanuserühmal põhinevat lineaarset regressioonimudelit.
- d. SARS-CoV-2 NT50 määramiseks kasutati valideeritud 384 süvendiga analüüsiplatvormi (originaaltüvi [2020. aasta jaanuaris isoleeritud USA-WA1/2020] ja Omicron B.1.1.529 alamvariant BA.4/BA.5).
- e. Mittehalvumus kinnitatakse juhul, kui GMR-i kahepoolse 95% usaldusvahemiku alampiir on $> 0,67$.
- f. Paremus kinnitatakse juhul, kui GMR-i kahepoolse 95% usaldusvahemiku alampiir on > 1 .
- g. Mittehalvumus kinnitatakse juhul, kui GMR-i kahepoolse 95% usaldusvahemiku alampiir on $> 0,67$ ja GMR-i punkthinnang on $\geq 0,8$.
- h. N = osalejate arv, kellel on nii vaktsineerimiseelses ajapunktis kui ka antud proovivõtu ajapunktis tehtud spetsiifiliste analüüside kehtivad ja kindlad tulemused. Seda väärtust kasutatakse nimetajana osakaalu arvutamisel.
- f. n = osalejate arv, kellel oli antud analüüsile antud proovivõtu ajapunktis seroloogiline vastus.
- j. Täpne kahepoolne usaldusvahemik, mille arvutamiseks kasutati Clopperi-Pearsoni meetodit.
- k. Osakaalude erinevus, mille väljendamiseks kasutati protsenti.
- l. Miettineni ja Nurmineni meetodil põhinev kahepoolne usaldusvahemik stratifitseeritud osakaalude erinevuse väljatoomiseks uuringueelse neutraliseeriva tiitri kategooria järgi ($<$ mediaan, \geq mediaan). Uuringueelsete neutraliseerivate tiitrite mediaan arvatati kahe võrdlusrühma koond andmete põhjal.
- m. Mittehalvumus kinnitatakse juhul, kui seroloogilise vastusega osalejate osakaalude erinevuse kahepoolse 95% usaldusvahemiku alampiir on $> -10\%$.
- n. Mittehalvumus kinnitatakse juhul, kui seroloogilise vastusega osalejate osakaalude erinevuse kahepoolse 95% usaldusvahemiku alampiir on $> -5\%$.

Tabel 5. Geomeetrised keskmised tiitrid – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 alarühmad uuringus 5 – enne ja 1 kuu pärast tõhusustannuse (neljanda annuse) manustamist – 12-aastased ja vanemad osalejad, kelle kohta olid või puudusid tõendid infektsiooni varasema põdemise kohta – hinnatava immunogeensusega populatsioon

SARS-CoV-2 neutraliseerimise analüüs	Proovivõtu ajapunkt ^a	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5					
		12...17-aastased		18...55-aastased		56-aastased ja vanemad	
		n ^b	GMT ^c (95% CI ^c)	n ^b	GMT ^c (95% CI ^c)	n ^b	GMT ^c (95% CI ^c)
Omicron BA.4-5 – NT50 (tiiter) ^d	Enne vaktsineerimist	104	1105,8 (835,1; 1464,3)	294	569,6 (471,4; 688,2)	284	458,2 (365,2; 574,8)
	1 kuu	105	8212,8 (6807,3; 9908,7)	297	4455,9 (3851,7; 5154,8)	284	4158,1 (3554,8; 4863,8)
Võrdlustüvi – NT50 (tiiter) ^d	Enne vaktsineerimist	105	6863,3 (5587,8; 8430,1)	296	4017,3 (3430,7; 4704,1)	284	3690,6 (3082,2; 4419,0)
	1 kuu	105	23 641,3 (20 473,1; 27 299,8)	296	16 323,3 (14 686,5; 18 142,6)	286	16 250,1 (14 686,5; 18 142,6)

Lühendid: CI = usaldusvahemik (*confidence interval*); GMT = geomeetriselise keskmise tiiter (*geometric mean titre*); LLOQ = kvantifitseerimise alampiir (*lower limit of quantitation*); NT50 = 50% neutraliseeriv tiiter; SARS-CoV-2 = raskekujulise ägeda respiratoorse sündroomiga koroonaviirus-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*).

- a. Uuringuplaaniga kindlaks määratud vereproovi võtmise ajad.
- b. n = osalejate arv, kellel on antud proovide võtmise ajapunktides konkreetse analüüsi jaoks kehtivad ja kindlad analüüsitulemused.
- c. GMT-d ja kahepoolsed 95% usaldusvahemikud arvatati tiitrite keskmise logaritmi ja vastavate usaldusvahemike astendamise (Student T jaotuse alusel). Analüüsitulemustele, mille väärtus jäi alla LLOQ, määrati väärtuseks $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- d. SARS-CoV-2 NT50 määramiseks kasutati valideeritud 384 süvendiga analüüsiplatvormi (originaaltüvi [2020. aasta jaanuaris isoleeritud USA-WA1/2020] ja Omicron B.1.1.529 alamvariant BA.4-5).

Comirnaty

Uuring 2 on mitmekeskuseline rahvusvaheline platseebokontrolliga, vaatlejale pimendatud, annust tuvastav, vaktsiinikanditaati valiv I/II/III faasi efektiivsusuuring osalejatel vanuses ≥ 12 aastat. Randomiseerimine stratifitseeriti vanuse järgi: 12...15-aastased, 16...55-aastased või ≥ 56 -aastased, kusjuures vähemalt 40% osalejatest olid ≥ 56 -aastased. Uuringust jäeti välja immuunpuudulikkusega isikud ja COVID-19 eelneva kliinilise või mikrobioloogilise diagnoosiga isikud. Uuringusse kaasati isikud, kellel oli olemasolev stabiilne haigus (määratletud kui haigus, mis ei nõua uuringusse registreerimisele eelnenud 6 nädala jooksul ravi olulist muutmist ega haiglaravi haiguse süvenemise tõttu) ning ka teadaoleva stabiilse, inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV), C-hepatiidi viiruse (HCV) või B-hepatiidi viiruse (HVB) infektsiooniga isikud.

Efektiivsus osalejatel vanuses ≥ 16 aastat – pärast 2 annust

Uuringu 2 II/III faasis randomiseeriti 14. novembriks 2020 kogutud andmeil ligikaudu 44 000 osalejat võrdse suurusega rühmadesse saama 2 annust algselt heakskiidetud COVID-19 mRNA vaktsiini või platseebot. Efektiivsusanalüüsid hõlmasid osalejaid, kes said teise annuse vaktsiini 19...42 päeva jooksul pärast esimest vaksineerimist. Enamik (93,1%) vaksineerituid said teise annuse 19...23 päeva pärast 1. annust. Patsiente plaanitakse jälgida 24 kuud pärast 2. annuse manustamist ohutuse ja COVID-19 vastase efektiivsuse hindamiseks. Kliinilises uuringus osalejad pidid platseebo või COVID-19 mRNA vaktsiini saamiseks tagama, et gripivaktsiini manustamisele eelnev ja järgnev periood oleks vähemalt 14 päeva. Kliinilises uuringus osalejad pidid platseebo või COVID-19 mRNA vaktsiini saamiseks tagama, et enne uuringuandmete kogumise lõpetamist oleks vere-/plasmatoodete või immunoglobuliinide manustamisele eelnev ja järgnev periood vähemalt 60 päeva.

Esmase efektiivsuse tulemusnäitaja analüüsi populatsioon hõlmas 36 621 osalejat vanuses ≥ 12 aastat (18 242 COVID-19 mRNA vaktsiini rühmas ja 18 379 platseeborühmas), kellel ei tuvastatud tõendeid SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta 7 päeva jooksul pärast teise annuse manustamist. Lisaks hõlmas populatsioon 134 osalejat vanuses 16...17 aastat (66 COVID-19 mRNA vaktsiini rühmas ja 68 platseeborühmas) ning 1616 osalejat vanuses ≥ 75 aastat (804 COVID-19 mRNA vaktsiini rühmas ja 812 platseeborühmas).

Esmase efektiivsusanalüüsi ajaks oli osalejaid jälgitud sümptomaatilise COVID-19 suhtes COVID-19 mRNA rühmas kokku 2214 inimaastat ja platseeborühmas kokku 2222 inimaastat.

Raske COVID-19 tekkeriskiga osalejatel, sealhulgas neil, kellel oli üks või mitu kaasuvat haigust, mis suurendavad raske COVID-19 tekkeriski (nt astma, kehamassiindeks (KMI) ≥ 30 kg/m², krooniline kopsuhaigus, suhkurtõbi, hüpertensioon), ei olnud vaktsiini üldises efektiivsuses olulisi kliinilisi erinevusi.

Vaktsiini efektiivsusandmed on esitatud tabelis 6.

Tabel 6. Vaktsiini efektiivsus – COVID-19 esmakordne tekkimine alates 7. päevast pärast 2. annuse saamist, vanuserühmade kaupa – osalejatel puudusid infektsioonitunnused enne 7 päeva möödumist 2. annuse manustamisest – hinnatava efektiivsusega (7 päeva) populatsioon

COVID-19 esmakordne tekkimine alates 7. päevast pärast 2. annuse saamist osalejatel, kelle kohta puudusid tõendid SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta*			
Alarühm	COVID-19 mRNA vaktsiin N ^a = 18 198 Juhud n ^{1b} Jälgimisperioodi kestus ^c (n ^{2d})	Platseebo N ^a = 18 325 Juhud n ^{1b} Jälgimisperioodi kestus ^c (n ^{2d})	Vaktsiini efektiivsuse % (95% CI) ^e
Kõik osalejad	8 2,214 (17 411)	162 2,222 (17 511)	95,0 (90,0; 97,9)
16...64-aastased	7 1,706 (13 549)	143 1,710 (13 618)	95,1 (89,6; 98,1)
≥ 65-aastased	1 0,508 (3848)	19 0,511 (3880)	94,7 (66,7; 99,9)
65...74-aastased	1 0,406 (3074)	14 0,406 (3095)	92,9 (53,1; 99,8)
≥ 75-aastased	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1; 100,0)

Märkus. Haigusjuhud kinnitati pöördtranskriptsiooni-polümeraasi ahelreaktsiooniga (*Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction*, RT-PCR) ja vähemalt ühe COVID-19-ga kooskõlas oleva sümptomiga [*Haigusjuhu määratlus: (vähemalt üks järgmistest) palavik, uus või süvenev köha, uus või süvenev düspnoe, külmavärinad, uus või süvenev lihasevalu, uus maitse- või lõhnataju kaotus, valulik kõri, diarröa või oksendamine.]

* Analüüsiiti osalejaid, kelle kohta puudusid seroloogilised ja virooloogilised tõendid (7 päeva enne viimast annust) SARS-CoV-2 infektsiooni eelneva põdemise kohta (st N-siduvate antikehade analüüs [serumis] oli 1. visiidiil negatiivne ning SARS-CoV-2 1. ja 2. visiidiil nukleiinhappe amplifikatsiooni meetodil (*nucleic acid amplification tests*, NAAT) [ninakaabe] tuvastamatu) ning kelle NAAT-i (ninakaape) uuringutulemused olid negatiivsed igal plaanivälisel visiidiil 7 päeva enne 2. annuse manustamist.

- N = konkreetsetes rühmas osalejate arv.
- n¹ = tulemusnäitajate määratlusele vastavate osalejate arv.
- Antud tulemusnäitaja kogu jälgimisaeg 1000 inimaasta kohta kõigil uuritava tulemusnäitaja riskirühma kuuluvatel osalejatel. COVID-19 haigusjuhtude loendamise periood: 7 päeva pärast 2. annuse manustamist kuni jälgimisperioodi lõpuni.
- n² = tulemusnäitaja riskirühma kuuluvate osalejate arv.
- Vaktsiini efektiivsuse kahepoolne usaldusvahemik (CI) tuletatakse Clopperi ja Pearsoni meetodil, mida kohandatakse jälgimisaja põhised. CI-d kordsuse osas ei kohandatud.

COVID-19 mRNA vaktsiini efektiivsus COVID-19 esmakordse avaldumise ärahoidmisel 2. annuse manustamisest 7 päeva möödumisel 16-aastastel ja vanematel osalejatel, kelle kohta puudusid või esinesid tõendid SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta, oli platseeboga võrreldes 94,6% (95% usaldusvahemik 89,6...97,6%).

Lisaks näitasid esmase efektiivsuse tulemusnäitaja alarühmapõhised analüüsid, et efektiivsuse punkthinnangud olid sugude, etniliste rühmade ning raske COVID-19 suure tekkeriskiga seotud kaasuvate haigustega osalejate lõikes sarnased.

Uuendatud efektiivsusanalüüsid viidi läbi täiendavate kinnitatud COVID-19 juhtudega, mis lisandusid pimendatud, platseebokontrolliga järelkontrolli käigus (efektiivsuspopulatsioonis, kuni 6 kuud pärast teise annuse manustamist).

Vaktsiini uuendatud efektiivsusandmed on esitatud tabelis 7.

Tabel 7. Vaktsiini efektiivsus – COVID-19 esmakordne tekkimine alates 7. päevast pärast 2. annuse saamist, vanuserühmade kaupa – osalejad, kelle kohta puudusid tõendid SARS-CoV-2 infektsiooni* varasema põdemise kohta enne 7 päeva möödumist 2. annuse manustamisest – hinnatava efektiivsusega (7 päeva) populatsioon platseebokontrolliga jälgimisperioodi jooksul

Alarühm	COVID-19 mRNA vaktsiin N ^a = 20 998 Juhud n1 ^b Jälgimisperioodi kestus ^c (n2 ^d)	Platseebo N ^a = 21 096 Juhud n1 ^b Jälgimisperioodi kestus ^c (n2 ^d)	Vaktsiini efektiivsuse % (95% CI ^e)
Kõik osalejad ^f	77 6,247 (20 712)	850 6,003 (20 713)	91,3 (89,0; 93,2)
16...64-aastased	70 4,859 (15 519)	710 4,654 (15 515)	90,6 (87,9; 92,7)
65-aastased ja vanemad	7 1,233 (4192)	124 1,202 (4226)	94,5 (88,3; 97,8)
65...74-aastased	6 0,994 (3350)	98 0,966 (3379)	94,1 (86,6; 97,9)
75-aastased ja vanemad	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

Märkus. Haigusjuhud kinnitati pöördtranskriptsiooni-polümeraasi ahelreaktsiooniga (RT-PCR) ja vähemalt ühe COVID-19-ga kooskõlas oleva sümptomiga (sümptomid olid muu hulgas palavik, uus või süvenev köha, uus või süvenev düspnoe, külmavärinad, uus või süvenev lihasevalu, uus maitse- või lõhnataju kaotus, valulik kõri, diarröa või oksendamise).

* Analüüsiti osalejaid, kelle kohta puudusid tõendid SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta (st N-siduvate antikehade analüüs [seerumis] oli 1. visiidiil negatiivne ning SARS-CoV-2 1. ja 2. visiidiil ninakaapega tuvastamatu) ning kelle ninakaape uuringutulemused olid negatiivsed igal plaanivälisel visiidiil enne 7 päeva möödumist 2. annuse manustamisest.

- N = konkreetses rühmas osalejate arv.
- n1 = tulemusnäitajate määratlusele vastavate osalejate arv.
- Antud tulemusnäitaja kogu jälgimisaeg 1000 inimaasta kohta kõigil uuritava tulemusnäitaja riskirühma kuuluvatel osalejatel. COVID-19 haigusjuhtude loendamise periood: 7 päeva pärast 2. annuse manustamist kuni jälgimisperioodi lõpuni.
- n2 = tulemusnäitaja riskirühma kuuluvate osalejate arv.
- Vaktsiini efektiivsuse kahepoolne 95% usaldusvahemik (CI) tuletatakse Clopperi ja Pearsoni meetodil, mida kohandatakse jälgimisaja põhiselt.
- Hõlmas kinnitatud juhte 12...15-aastastel osalejatel: 0 COVID-19 mRNA vaktsiini rühmas; 16 platseeborühmas.

Uuendatud efektiivsusanalüüsis oli COVID-19 mRNA vaktsiini efektiivsus COVID-19 esmakordse avaldumise ennetamisel (hinnatuna alates 7 päeva möödumisest 2. annuse manustamisest perioodil, mil Wuhan/metsiktüüpi ja alfa variandid olid domineerivad tüved) hinnatava efektiivsusega populatsioonis osalejatel, kelle kohta puudusid või olid tõendid SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta, platseeboga võrreldes 91,1% (95% CI 88,8...93,0%).

Lisaks näitasid alarühma uuendatud efektiivsusanalüüsid, et efektiivsuspunktide hinnangud olid sugude, etniliste rühmade ja geograafilise asukoha ning raske COVID-19 suure tekkeriskiga seotud kaasuvate haiguste ja rasvumusega osalejate lõikes sarnased.

Efektiivsus raske COVID-19 vastu

Teiseste efektiivsuse tulemusnäitajate uuendatud efektiivsusanalüüsid kinnitasid, et COVID-19 mRNA vaktsiin aitab ennetada rasket COVID-19.

13. märtsi 2021 seisuga kohaldub vaktsiini efektiivsus raske COVID-19 vastu ainult osalejatele, kes olid või ei olnud varem SARS-CoV-2 infektsiooni põdenud (tabel 8), kuna COVID-19 juhtude arv osalejatel, kellel ei olnud varasemat SARS-CoV-2 infektsiooni, oli sama mis osalejatel, kellel oli või ei olnud varasemat SARS-CoV-2 infektsiooni (nii COVID-19 mRNA vaktsiini kui ka platseeborühmas).

Tabel 8. Vaktsiini efektiivsus – raske COVID-19 esmakordne tekkimine platseebokontrolliga jälgimisperioodi jooksul osalejatel, kes olid või ei olnud varem SARS-CoV-2 infektsiooni põdenud (USA Toidu- ja Raviameti (FDA)* andmeil), pärast 1. annuse saamist või alates 7. päevast pärast 2. annuse saamist

	COVID-19 mRNA vaktsiin Juhud n1 ^a Jälgimisperioodi kestus (n2 ^b)	Platseebo Juhud n1 ^a Jälgimisperioodi kestus (n2 ^b)	Vaktsiini efektiivsuse % (95% CI ^c)
Pärast 1. annust ^d	1 8,439 ^e (22 505)	30 8,288 ^e (22 435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 päeva pärast 2. annust ^f	1 6,522 ^g (21 649)	21 6,404 ^g (21 730)	95,3 (70,9; 99,9)

Märkus. Haigusjuhud kinnitati pöördtranskriptsiooni-polümeraasi ahelreaktsiooniga (RT-PCR) ja vähemalt ühe COVID-19-ga kooskõlas oleva sümptomiga (sümptomid olid muu hulgas palavik, uus või süvenev köha, uus või süvenev düspnoe, külmavärinad, uus või süvenev lihasevalu, uus maitse- või lõhnataju kaotus, valulik kõri, diarröa või oksendamine).

* COVID-19 põhjustatud raske haigus on FDA määratluse kohaselt kinnitatud COVID-19 ja vähemalt üks järgmistest:

- puhkeseisundis esinevad kliinilised nähud, mis viitavad raskele süsteemsele haigusele (hingamissagedus ≥ 30 hingetõmmet minutis, südame löögisagedus ≥ 125 lööki minutis, hapnikuga küllastatus ruumiõhu tingimustes ja merepinna kõrgusel $\leq 93\%$ või arteriaalse vere hapniku osarõhu ja sissehingatud hapniku fraktsiooni suhe < 300 mmHg);
- hingamispuudulikkus [määratletud kui suures koguses hapniku, mitteinvasiivse ventilatsiooni, mehaanilise ventilatsiooni või kehavälise membraanoksügenatsiooni vajadus];
- tõendid šoki tekkimise kohta (süstoolne vererõhk < 90 mmHg, diastoolne vererõhk < 60 mmHg või vasopressorite kasutamise vajadus);
- oluline äge neeru-, maksa- või neuroloogiline funktsioonihäire;
- intensiivraviosakonda viimine;
- surm.

a. n1 = tulemusnäitajate määratlusele vastavate osalejate arv.

b. n2 = tulemusnäitaja riskirühma kuuluvate osalejate arv.

c. Vaktsiini efektiivsuse kahepoolne usaldusvahemik (CI) tuletatakse Clopperi ja Pearsoni meetodil, mida kohandatakse jälgimisaja põhiselt.

d. Efektiivsust hinnati 1. annuse põhjal kogu (muudetud ravikavatsusega) efektiivsuspopulatsioonis, kuhu kuulusid kõik randomiseeritud osalejad, kes said vähemalt ühe annuse uuringuvaktsiini.

e. Antud tulemusnäitaja kogu jälgimisaeg 1000 inimaasta kohta kõigil uuritava tulemusnäitaja riskirühma kuuluvatel osalejatel. COVID-19 haigusjuhtude loendamise periood: pärast 1. annuse manustamist kuni jälgimisperioodi lõpuni.

f. Efektiivsuse hindamisel tugineti hinnatava efektiivsusega (7 päeva) populatsioonil, kuhu kuulusid kõik sobivad randomiseeritud osalejad, kellele tehakse kõik randomiseeritud vaktsineerimised eelnevalt kindlaksmääratud perioodil ja kellel ei ole arsti hinnangul muid olulisi kõrvalekaldeid uuringuplaanist.

g. Antud tulemusnäitaja kogu jälgimisaeg 1000 inimaasta kohta kõigil uuritava tulemusnäitaja riskirühma kuuluvatel osalejatel. COVID-19 haigusjuhtude loendamise periood: 7 päeva pärast 2. annuse manustamist kuni jälgimisperioodi lõpuni.

Efektiivsus ja immunogeensus noorukitel vanuses 12...15 aastat – pärast 2 annust

Uuringu 2 esimeses analüüsis (mis vastab järelkontrolli kestuse mediaanile > 2 kuud pärast 2. annust)

12...15-aastastel noorukitel, kelle kohta puudusid tõendid varasema infektsiooni põdemise kohta, ei esinenud haigusjuhte 1005 vaktsiini saanud osalejal ning esines 16 juhtu 978 platseebot saanud osalejal. Efektiivsuse punkthinnang on 100% (95% usaldusvahemik 75,3; 100,0). Osalejatest, kelle kohta olid või puudusid tõendid varasema infektsiooni põdemise kohta, ei esinenud haigusjuhte 1119 vaktsiini saanud osalejal ning esines 18 juhtu 1110 platseebot saanud osalejal. Ka see näitab, et efektiivsuse punkthinnang on 100% (95% usaldusvahemik 78,1; 100,0).

Uuendatud efektiivsusanalüüsid viidi läbi täiendavate kinnitatud COVID-19 juhtudega, mis lisandusid pimendatud, platseebokontrolliga jälgimise ajal, mis vastab efektiivsuspopulatsioonis järelkontrolli kestusele kuni 6 kuud pärast 2. annust.

Uuringu 2 uuendatud efektiivsusanalüüsis 12...15-aastastel noorukitel, kelle kohta puudusid tõendid varasema infektsiooni põdemise kohta, ei esinenud haigusjuhte 1057 vaktsiini saanud osalejal ning esines 28 juhtu 1030 platseebot saanud osalejal. Perioodil, mil alfa-variant oli domineeriv tüvi, oli efektiivsuse punkthinnang 100% (95% usaldusvahemik 86,8; 100,0). Osalejatest, kelle kohta olid või puudusid tõendid varasema infektsiooni põdemise kohta, ei esinenud haigusjuhte 1119 vaktsiini saanud osalejal ning esines 30 juhtu 1109 platseebot saanud osalejal. Ka see näitab, et efektiivsuse punkthinnang on 100% (95% usaldusvahemik 87,5; 100,0).

Uuringus 2 analüüsiti SARS-CoV-2 neutraliseerivate antikehade tiitreid 1 kuu pärast 2. annust juhuslikult valitud osalejate alarühmas, kellel ei olnud seroloogilisi ega virooloogilisi tõendeid varasema SARS-CoV-2 infektsiooni kohta kuni 1 kuu pärast 2. annust, ning võrreldi 12...15-aastaste noorukite (n = 190) ravivastust 16...25-aastaste osalejate omaga (n = 170).

12...15-aastaste vanuserühma võrdluses 16...25-aastaste vanuserühmaga oli geomeetriliste keskmiste tiitrite (*geometric mean titres*, GMT) suhe 1,76 ja kahepoolne 95% CI 1,47...2,10. Seega, kuna geomeetrilise keskmise suhte [*geometric mean ratio*, GMR] kahepoolse 95% CI alumine piir oli > 0,67, täideti 1,5-kordne mittehalvemuse kriteerium.

Efektiivsus ja immunogeensus lastel vanuses 5...11 aastat (st 5 kuni < 12-aastased) – pärast 2 annust
Uuring 3 on I/II/III faasi uuring, mis hõlmab avatud, vaktsiini annust tuvastavat osa (I faas) ning mitmekeskuselise rahvusvahelise randomiseeritud, platseebokontrolliga (füsioloogiline lahus), vaatlejale pimendatud, efektiivsust hindavat osa (II/III faas), kuhu on kaasatud osalejad vanuses 5...11 aastat. Enamik (94,4%) randomiseeritud, vaktsiini saanud lastest said teise annuse 19...23 päeva pärast 1. annust.

Esiälgsed vaktsiini efektiivsust kirjeldavad tulemused 5...11-aastastel lastel, kelle kohta puudusid tõendid SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta, on esitatud tabelis 9. COVID-19 juhtumeid ei täheldatud ei vaktsiinirühmas ega platseeborühmas osalejatel, kelle kohta olid tõendid SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta.

Tabel 9. Vaktsiini efektiivsus – COVID-19 esmakordne tekkimine 7 päeva jooksul pärast 2. annuse saamist: puudusid tõendid infektsiooni esinemise kohta enne 7 päeva möödumist 2. annuse manustamisest – II/III faas – lapsed vanuses 5...11 aastat, hinnatava efektiivsusega populatsioon

COVID-19 esmakordne tekkimine 7 päeva jooksul pärast 2. annuse saamist 5...11-aastastel lastel, kelle kohta puudusid tõendid SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta*			
	COVID-19 mRNA vaktsiin 10 µg/annus N ^a = 1305 Juhud n ^{1b} Jälgimisperioodi kestus ^c (n ^{2d})	Platseebo N ^a = 663 Juhud n ^{1b} Jälgimisperioodi kestus ^c (n ^{2d})	Vaktsiini efektiivsuse % (95% CI)
Lapsed vanuses 5...11 aastat	3 0,322 (1273)	16 0,159 (637)	90,7 (67,7; 98,3)

Märkus. Haigusjuhud kinnitati pöörtranskriptsiooni-polümeraasi ahelreaktsiooniga (RT-PCR) ja vähemalt ühe COVID-19-ga kooskõlas oleva sümptomiga (sümptomid olid muu hulgas palavik, uus või süvenev kõha, uus või süvenev düspnoe, külmavärinad, uus või süvenev lihasevalu, uus maitse- või lõhnataju kaotus, valulik kõri, diarröa või oksendamise).

* Analüüsiti osalejaid, kelle kohta puudusid tõendid SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta (st N-siduvate antikehade analüüs [seerumis] oli 1. visiidiil negatiivne ning SARS-CoV-2 1. ja 2. visiidiil ninakaapega tuvastamatu) ning kelle ninakaape uuringutulemused olid negatiivsed igal plaanivälisel visiidiil enne 7 päeva möödumist 2. annuse manustamisest.

a. N = konkreetses rühmas osalejate arv.

- b. n_1 = tulemusnäitajate määratlusele vastavate osalejate arv.
- c. Antud tulemusnäitaja kogu jälgimisaeg 1000 inimaasta kohta kõigil uuritava tulemusnäitaja riskirühma kuuluvatel osalejatel. COVID-19 haigusjuhtude loendamise periood: 7 päeva pärast 2. annuse manustamist kuni jälgimisperioodi lõpuni.
- d. n_2 = tulemusnäitaja riskirühma kuuluvate osalejate arv.

Eelnevalt täpsustatud hüpoteesil põhinev efektiivsusanalüüs viidi läbi pimendatud, platseebokontrolliga jälgimisperioodi jooksul lisandunud täiendavate kinnitatud COVID-19 juhtudega, mis esindab efektiivsuspopulatsioonis kuni 6-kuulist perioodi pärast 2. annuse manustamist.

Uuringu 3 efektiivsusanalüüsis 5...11-aastastel lastel, kelle kohta puudusid tõendid infektsiooni varasema põdemise kohta, esines 10 juhtu 2703 vaktsiini saanud osalejal ning 42 juhtu 1348 platseebot saanud osalejal. Perioodil, mil delta-variant oli domineeriv tüvi, oli efektiivsuse punkthinnang 88,2% (95% usaldusvahemik 76,2; 94,7). Osalejatel, kelle kohta olid või puudusid tõendid infektsiooni varasema põdemise kohta, esines 12 juhtu 3018 vaktsiini saanud osalejal ning 42 juhtu 1511 platseebot saanud osalejal. Efektiivsuse punkthinnang on 85,7% (95% usaldusvahemik 72,4; 93,2).

Uuringus 3 näitas SARS-CoV-2 50% neutraliseerivate antikehade tiitrite (NT50) analüüs 1 kuu pärast 2. annuse manustamist juhuslikult valitud osalejate alarühmas, kus võrreldi 5...11-aastaseid lapsi (st 5 kuni < 12-aastased) uuringu 3 II/III faasis ja uuringu 2 II/III faasis osalenud 16...25-aastaseid uuritavaid, kelle kohta puudusid seroloogilised või viroloogilised tõendid SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta kuni 1 kuu pärast 2. annust, ning kes vastasid nii GMR-i kui ka seroloogiliste vastuste erinevuse osas etteantud immunogeensandmete ülekandmise kriteeriumidele. Seroloogilise vastuse saavutanuteks loeti need, kes saavutasid SARS-CoV-2 NT50 vähemalt 4-kordse suurenemise võrreldes uuringueelsete näitajatega (enne 1. annuse saamist).

SARS-CoV-2 NT50 GMR 1 kuu pärast 2. annust oli 5...11-aastastel lastel (st 5 kuni < 12-aastastel) võrreldes noorte täiskasvanutega vanuses 16...25 aastat 1,04 (kahepoolne 95% usaldusvahemik: 0,93; 1,18). Osalejate hulgas, kelle kohta puudusid tõendid SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta kuni 1 kuu pärast 2. annust, tekkis 99,2%-l 5...11-aastastest lastest ja 99,2%-l 16...25-aastastest osalejatest seroloogiline vastus 1 kuu pärast 2. annust. Seroloogilise vastusega osalejate osakaalu erinevus kahe vanuserühma vahel (lapsed – noored täiskasvanud) oli 0,0% (kahepoolne 95% usaldusvahemik: -2,0%; 2,2%). Need andmed on esitatud tabelis 10.

Tabel 10. 50% neutraliseerivate antikehade tiitri geomeetrilise keskmise suhte kokkuvõtte ja seroloogilise vastusega osalejate osakaalude erinevus – 5...11-aastaste laste võrdlus (uuring 3) 16...25-aastaste osalejatega (uuring 2) – osalejad, kelle kohta puudusid tõendid infektsiooni varasema põdemise kohta kuni 1 kuu pärast 2. annust – immunogeensusandmete ülekandmise alarühm – II/III faas – hinnatava immunogeensususega populatsioon

		COVID-19 mRNA vaktsiin		5...11 aastat/ 16...25 aastat	
		10 µg/annus 5...11 aastat N ^a = 264	30 µg/annus 16...25 aastat N ^a = 253		
	Ajapunkt ^b	GMT ^c (95% CI ^e)	GMT ^c (95% CI ^e)	GMR ^d (95% CI ^d)	Immunogeensus- andmete ülekandmise eesmärk saavutatud ^e (jah/ei)
50% neutraliseeriva tiitri geomeetiline keskmine (GMT^c)	1 kuu pärast 2. annust	1197,6 (1106,1; 1296,6)	1146,5 (1045,5; 1257,2)	1,04 (0,93; 1,18)	Jah
	Ajapunkt ^b	n ^g (%) (95% CI ^h)	n ^g (%) (95% CI ^h)	Erinevus % ⁱ (95% CI ^j)	Immunogeensus- andmete ülekandmise eesmärk saavutatud ^k (jah/ei)
Seroloogilise vastuse määr (%) 50% neutraliseeriva tiitri korral^f	1 kuu pärast 2. annust	262 (99,2) (97,3; 99,9)	251 (99,2) (97,2; 99,9)	0,0 (-2,0; 2,2)	Jah

Lühendid: CI = usaldusvahemik (*confidence interval*); GMR = geomeetrilise keskmise suhte (*geometric mean ratio*); GMT = geomeetrilise keskmise tiiter (*geometric mean titre*); LLOQ = kvantifitseerimise alampiir (*lower limit of quantitation*); NAAT = nukleiinhappe võimendusmeetod (*nucleic acid amplification test*); NT50 = 50% neutraliseeriv tiiter; SARS-CoV-2 = raskekujulise ägeda respiratoorse sündroomiga koroonaviirus-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*).

Märkus. Analüüsi osalejaid, kelle kohta puudusid seroloogilised ja virooloogilised tõendid (kuni 1 kuu pärast 2. annuse järgselt kogutud vereproovi) SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta (st N-siduvate antikehade analüüs [seerumis] oli 1. annuse visiidil ja 1 kuu pärast 2. annust negatiivne ning SARS-CoV-2 1. ja 2. annuse visiidil ninakaapega tuvastamatu ning kelle ninakaape uuringutulemused olid negatiivsed igal plaanivälisel visiidil kuni 1 kuu pärast 2. annuse järgselt kogutud vereproovi) ja kelle anamneesis ei olnud COVID-19.

Märkus. Seroloogiline vastus on määratletud kui NT50 \geq 4-kordne suurenemine võrreldes uuringueelsete näitajatega (enne 1. annust). Kui uuringueelne näitaja on väiksem kui LLOQ, peetakse vaktsineerimisjärgset analüüsitulemust $\geq 4 \times$ LLOQ seroloogiliseks vastuseks.

- N = Osalejate arv, kellel on enne vaktsineerimist ja 1 kuu pärast 2. annust kehtivad ja kindlad analüüsitulemused. Need väärtused on ka nimetajad, mida kasutatakse seroloogilise vastuse määrade osakaalude arvutamisel.
- Uuringuplaaniga kindlaks määratud vereproovi võtmise ajad.
- GMT-d ja kahepoolsed 95% usaldusvahemikud arutati tiitrite keskmise logaritmi ja vastavate usaldusvahemike astendamise (Student T jaotuse alusel). Analüüsitulemustele, mille väärtus jäi alla LLOQ, määrati väärtuseks $0,5 \times$ LLOQ.
- GMR-id ja kahepoolsed 95% usaldusvahemikud arutati tiitrite logaritmidest keskmiste erinevuste (vanus 5...11 aastat miinus vanus 16...25 aastat) ja vastavate usaldusvahemike astendamise (Student T jaotuse alusel).
- GMT-põhine immunogeensusandmete ülekandmine kinnitatakse juhul, kui GMR-i kahepoolse 95% usaldusvahemiku alampiir on $> 0,67$ ja GMR-i punkthinnang on $\geq 0,8$.
- SARS-CoV-2 NT50 määramiseks kasutati SARS-CoV-2 mNeonGreeni viiruse mikroneutraliseerimise analüüsi. Analüüsis kasutatakse USA_WA1/2020 tüvest pärinevat fluorestseeruvat reporterviirust ja viiruse

neutraliseerimise kinnitamiseks kasutatakse Vero rakukultuuride monokihte. Näidis-NT50 määratletakse kui vastastikune seerumilahjendus, mille korral 50% viirusest neutraliseeritakse.

- g. n = osalejate arv, kellel tuvastati 1 kuu pärast 2. annust NT50 põhjal seroloogiline vastus.
- h. Täpne kahepoolne usaldusvahemik, mille arvutamiseks kasutati Clopperi-Pearsoni meetodit.
- i. Osakaalude erinevus, mille väljendamiseks kasutati protsenti (vanus 5...11 aastat miinus vanus 16...25 aastat).
- j. Kahepoolne usaldusvahemik (Miettineni ja Nurmineni meetodi põhjal) osakaalude erinevuse väljatoomiseks, mille väljendamiseks kasutati protsenti.
- k. Seroloogilise vastuse määrale tuginev immunogeensusandmete ülekandmine kinnitatakse juhul, kui seroloogilise vastuse erinevuse kahepoolse 95% usaldusvahemiku alampiir on suurem kui $-10,0\%$.

Immunogeensus lastel vanuses 5...11 aastat (st 5 kuni < 12-aastased) – pärast tõhustusannust
Uuringus 3 manustati Comirnaty tõhustusannus 401-le juhuslikult valitud osalejale. Tõhustussannuse efektiivsus lastel vanuses 5...11 aastat tuletatakse immunogeensususe põhjal. Immunogeensususe hindamiseks määrati SARS-CoV-2 võrdlustüve (USA_WA1/2020) NT50. Üks kuu pärast tõhustusannuse saamist näitasid NT50 analüüsid GMT-de olulist suurenemist 5...11-aastastel lastel, kelle kohta puudusid kuni 1 kuu pärast 2. annuse ja tõhustusannuse saamist seroloogilised ja virooloogilised tõendid varasema SARS-CoV-2 infektsiooni kohta. See analüüs on kokku võetud tabelis 11.

Tabel 11. Geomeetriliste keskmiste tiitrite kokkuvõte – NT50 – osalejad, kelle kohta puudusid tõendid varasema infektsiooni põdemise kohta – II/III faas – immunogeensususe alarühm – 5...11-aastased – hinnatava immunogeensususega populatsioon

	Proovivõtu ajapunkt ^a		
	1 kuu pärast tõhustusannust ($n^b = 67$)	1 kuu pärast 2. annust ($n^b = 96$)	1 kuu pärast tõhustusannust/ 1 kuu pärast 2. annust
Analüüs	GMT ^c (95% CI ^e)	GMT ^c (95% CI ^e)	GMR ^d (95% CI ^d)
SARS-CoV-2 neutraliseerimise analüüs – NT50 (tiiter)	2720,9 (2280,1; 3247,0)	1253,9 (1116,0; 1408,9)	2,17 (1,76; 2,68)

Lühendid: CI = usaldusvahemik (*confidence interval*); GMR = geomeetrilise keskmise suhe (*geometric mean ratio*); GMT = geomeetrilise keskmise tiiter (*geometric mean titre*); LLOQ = kvantifitseerimise alampiir (*lower limit of quantitation*); NT50 = 50% neutraliseeriv tiiter; SARS-CoV-2 = raskekujulise ägeda respiratoorse sündroomiga koroonaviirus-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*).

- a. Uuringuplaaniga kindlaks määratud vereproovi võtmise ajad.
- b. n = osalejate arv, kellel on antud annuse / proovide võtmise ajapunktides konkreetse analüüsi jaoks kehtivad ja kindlad analüüsitulemused.
- c. GMT-d ja kahepoolsed 95% usaldusvahemikud arvatati tiitrite keskmise logaritmi ja vastavate usaldusvahemike astendamise (Student T jaotuse alusel). Analüüsitulemustele, mille väärtus jäi alla LLOQ, määrati väärtuseks $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- d. GMR-id ja kahepoolsed 95% usaldusvahemikud arvatati tiitrite logaritmidest keskmiste erinevuste (1 kuu pärast tõhustusannust miinus 1 kuu pärast 2. annust) ja vastavate usaldusvahemike astendamise (Student T jaotuse alusel).

Kolmeaastuselise esmase vaksineerimisskeemi efektiivsus ja immunogeensus imikutel ja lastel vanuses 6 kuud kuni 4 aastat

Uuringu 3 efektiivsuse analüüs viidi läbi 6 kuu kuni 4 aasta vanuses osalejate kombineeritud populatsioonis ning see tugines juhtumitel, mis kinnitati COVID-19 mRNA vaksini rühmas 873 osalejal ja platseeborühmas 381 osalejal (randomiseerimissuhe 2:1), kes said kõik 3 annust uuringuvaksini pimendatud jälgimisperioodi jooksul, mil omikroni variant SARS-CoV-2 (BA.2) oli domineeriv (andmete kogumise lõppkuupäev 17. juuni 2022).

Vaksini efektiivsuse tulemused 6 kuu kuni 4 aasta vanustel osalejatel pärast 3. annust on esitatud tabelis 12.

Tabel 12. Vaktsiini efektiivsus – COVID 19 esmakordne tekkimine alates 7. päevast pärast 3. annuse saamist – pimendatud jälgimisperiod - osalejad, kelle kohta puudusid tõendid infektsiooni põdemise kohta enne 7. päeva möödumist 3. annuse saamisest – II/III faas – vanus 6 kuud kuni 4 aastat – hinnatava (3 annuse) efektiivsusega populatsioon

COVID-19 esmakordne tekkimine 7 päeva jooksul pärast 3. annuse saamist osalejatel, kelle kohta puudusid tõendid SARS-CoV2 infektsiooni varasema põdemise kohta*			
Alarühm	COVID-19 mRNA vaktsiin 3 mikrogrammi/annuses N ^a = 873 Juhud n1 ^b Jälgimisaeg ^c (n2 ^d)	Platseebo N ^a = 381 Juhud n1 ^b Jälgimisaeg ^c (n2 ^d)	Vaktsiini efektiivsuse % (95% CI ^e)
6-kuused kuni 4-aastased ^e	13 0,124 (794)	21 0,054 (351)	73,2 (43,8; 87,6)
2...4-aastased	9 0,081 (498)	13 0,033 (204)	71,8 (28,6; 89,4)
6...23-kuused	4 0,042 (296)	8 0,020 (147)	75,8 (9,7; 94,7)

Lühendid: NAAT = nukleiinhappe amplifikatsiooni meetod (*nucleic acid amplification test*);

N-binding = SARS-CoV-2 nukleoproteiini siduv; SARS-CoV-2 = raskekujulise ägeda respiratoorse sündroomiga koroonaviirus 2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*).

* Analüüsiti osalejaid, kelle kohta puudusid seroloogilised ja virooloogilised tõendid (enne 7 päeva möödumist 3. annuse saamisest) SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta (st N-siduvate antikehade analüüs [seerumis] oli 1. annuse visiidil ja 1 kuu pärast 2. annust (kui on saadaval) ja 3. annuse visiidil (kui on saadaval) negatiivne ning SARS-CoV-2 1., 2. ja 3. annuse visiidil ninakaapiga tuvastamatu ning kelle ninakaape uuringutulemused olid negatiivsed igal plaanivälisel visiidil enne 7 päeva möödumist 3. annuse saamisest) ja kelle anamneesis ei olnud COVID-19.

- N = konkreetsetes rühmas osalejate arv.
- n1 = tulemusnäitajate määratlusele vastavate osalejate arv.
- Antud tulemusnäitaja kogu jälgimisaeg 1000 inimaasta kohta kõigil uuritava tulemusnäitaja riskirühma kuuluvatel osalejatel. COVID-19 haigusjuhtude loendamise periood: 7 päeva pärast 3. annuse manustamist kuni jälgimisperioodi lõpuni.
- n2 = tulemusnäitaja riskirühma kuuluvate osalejate arv.
- Vaktsiini efektiivsuse kahepoolne 95% usaldusvahemik (CI) tuletatakse Clopperi ja Pearsoni meetodil, mida kohandatakse jälgimisaja põhiselt.

Vaktsiini efektiivsus osalejatel, kes olid või ei olnud varem SARS-CoV-2 infektsiooni põdenud, oli sarnane osalejatega, kes ei olnud varem SARS-CoV-2 infektsiooni põdenud.

Raske COVID-19 kriteeriumid (nagu on kirjeldatud uuringuplaanis, tuginedes FDA määratlusel ja kohandatuna lastele) olid täidetud 12 osalejal (8 COVID-19 mRNA vaktsiini rühmas ja 4 platseeborühmas) vanuses 6 kuud kuni 4 aastat. Osalejatel vanuses 6...23 kuud olid raske COVID-19 kriteeriumid täidetud kolmel juhul (2 COVID-19 mRNA vaktsiini rühmas ja 1 platseeborühmas).

Immunogeensust analüüsiti uuringu 3 immunogeensusedmetete ülekandmise alarühmas osalenud 82 uuritaval vanuses 6...23 kuud ning uuringus 3 osalenud 143 uuritaval vanuses 2...4 aastat, kelle kohta puudusid tõendid infektsiooni põdemise kohta kuni 1 kuu jooksul pärast 3. annuse saamist (andmete kogumise lõppkuupäev 29. aprill 2022).

SARS-CoV-2 vastaste 50% neutraliseerivate antikehade tiitrid (NT50) võrreldi uuringu 3 II/III faasi immunogeensuse hindamise alarühmas osalenud uuritavatel vanuses 6...23 kuud ja uuritavatel vanuses 2...4 aastat 1 kuu möödumisel pärast 3-annuselist esmast vaktsineerimisskeemi ning uuringu 2 II/III faasis osalenud, juhuslikkuse alusel valitud uuritavatel vanuses 16...25 aastat 1 kuu möödumisel pärast 2-annuselist esmast vaktsineerimisskeemi; hindamiseks kasutati võrdlustüve (USA_WA1/2020) mikroneutraliseerimise analüüsi.

Esmastes immunogeensusandmete ülekandmise analüüsidest võrreldi geomeetrilisi keskmisi tiitreid (kasutades geomeetrilist keskmist suhet [GMR]) ja seroloogilise vastuse (määratletud kui NT50 \geq 4-kordne suurenemine võrreldes uuringueelsete näitajatega (enne 1. annust)) määrasid hinnatava immunogeensususega populatsioonis 6...23 kuu vanustel ja 2...4-aastastel osalejatel, kelle kohta puudusid tõendid infektsiooni põdemise kohta kuni 1 kuu jooksul pärast 3. annuse saamist, ning 16...25-aastastel osalejatel, kelle kohta puudusid tõendid infektsiooni põdemise kohta kuni 1 kuu jooksul pärast 2. annuse saamist. Eelnevalt kindlaksmääratud immunogeensusandmete ülekandmise kriteeriumid olid täidetud nii GMR-i kui ka seroloogilise vastuse erinevuse osas mõlemas vanuserühmas (tabel 13).

Tabel 13. SARS-CoV-2 GMT-d (NT50) ja seroloogilise vastusega osalejate protsentuaalne erinevus 1 kuu pärast vaksineerimisskeemi – immunogeensusandmete ülekandmise alarühm – osalejad vanuses 6 kuud kuni 4 aastat (uuring 3) 1 kuu pärast 3. annust ja osalejad vanuses 16...25 aastat (uuring 2) 1 kuu pärast 2. annust – kelle kohta puudusid tõendid varasema SARS-CoV-2 infektsiooni põdemise kohta – hinnatava immunogeensususega populatsioon

SARS-CoV-2 GMT-d (NT50) 1 kuu pärast vaksineerimisskeemi							
SARS-CoV-2 neutraliseerimise analüüs – NT50 (tiiter) ^e							
Vanus	N ^a	GMT ^b (95% CI ^b) (1 kuu pärast 3. annust)	Vanus	N ^a	GMT ^b (95% CI ^b) (1 kuu pärast 2. annust)	Vanus	GMR ^{c,d} (95% CI)
2...4 aastat	143	1535,2 (1388,2; 1697,8)	16...25 aastat	170	1180,0 (1066,6; 1305,4)	2 kuni 4 aastat / 16...25 aasta t	1,30 (1,13; 1,50)
6...23 kuud	82	1406,5 (1211,3; 1633,1)	16...25 aastat	170	1180,0 (1066,6; 1305,4)	6 kuni 23 kuud / 16...25 aasta t	1,19 (1,00; 1,42)
Seroloogilise vastusega osalejate osakaalude erinevus 1 kuu pärast vaksineerimisskeemi							
SARS-CoV-2 neutraliseerimise analüüs – NT50 (tiiter) ^e							
Vanus	N ^a	n ^f (%) (95% CI ^g) (1 kuu pärast 3. annust)	Vanus	N ^a	n ^f (%) (95% CI ^g) (1 kuu pärast 2. annust)	Vanus	Erinevus seroloogilise vastuse määrades % ^h (95% CI ⁱ) ^j
2...4 aastat	141	141 (100,0) (97,4; 100,0)	16...25 aastat	170	168 (98,8) (95,8; 99,9)	2 kuni 4 aastat / 16...25 aasta t	1,2 (1,5; 4,2)
6...23 kuud	80	80 (100,0) (95,5; 100,0)	16...25 aastat	170	168 (98,8) (95,8; 99,9)	6 kuni 23 kuud / 16...25 aasta t	1,2 (3,4; 4,2)

Lühendid: CI = usaldusvahemik (*confidence interval*); GMR = geomeetrilise keskmise suhe (*geometric mean ratio*); GMT = geomeetrilise keskmise tiiter (*geometric mean titre*); LLOQ = kvantifitseerimise alampiir (*lower limit of quantitation*); NAAT = nukleiinhappe võimendusmeetod (*nucleic acid amplification test*); N-binding = SARS-CoV-2 nukleoproteiini siduv; NT50 = 50% neutraliseeriv tiiter; SARS-CoV-2 = raskekujulise ägeda respiratoorse sündroomiga koroonaviirus-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*).

Märkus. Analüüsi osalejaid, kelle kohta puudusid seroloogilised ja virooloogilised tõendid [(kuni 1 kuu pärast 2. annuse (uuring 2) või 1 kuu pärast 3. annuse (uuring 3) järgselt kogutud vereproovi)] SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta [(st N-siduvate antikehade analüüs [seerumis] oli 1. annuse visiidil, 3. annuse visiidil (uuring 3) ja 1 kuu pärast 2. annust (uuring 2) või 1 kuu pärast 3. annust (uuring 3) negatiivne ning SARS-CoV-2 1., 2. ja 3. annuse (uuring 3) visiidil ninakaapega tuvastamatu ning kelle ninakaape uuringutulemused olid negatiivsed igal plaanivälisel visiidil kuni 1 kuu pärast 2. annuse (uuring 2) või 1 kuu pärast 3. annuse (uuring 3) järgselt kogutud vereproovi)] ja kelle anamneesis ei olnud COVID-19.

Märkus. Seroloogiline vastus on määratletud kui \geq 4-kordne suurenemine võrreldes uuringueelsete näitajatega (enne 1. annust). Kui uuringueelne näitaja on väiksem kui LLOQ, peetakse vaksineerimisjärgset analüüsitulemust $\geq 4 \times$ LLOQ seroloogiliseks vastuseks.

a. N = osalejate arv, kellel on antud annuse / proovide võtmise ajapunktides konkreetse analüüsi jaoks kehtivad ja kindlad analüüsitulemused GMT-de kohta ning osalejate arv, kellel on nii ravi alguses kui ka antud annuse /

proovide võtmise ajapunktides konkreetse analüüsi jaoks kehtivad ja kindlad analüüsitulemused seroloogilise vastuse määrade kohta.

- b. GMT-d ja kahepoolsed 95% usaldusvahemikud arvutati tiitrite keskmise logaritmi ja vastavate usaldusvahemike astendamise (Student T jaotuse alusel). Analüüsitulemustele, mille väärtus jäi alla LLOQ, määrati väärtuseks $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- c. GMR-id ja kahepoolsed 95% usaldusvahemikud arvutati tiitrite logaritmidest keskmiste erinevuste (noorem vanuserühm miinus vanus 16...25 aastat) ja vastavate usaldusvahemike astendamise (Student T jaotuse alusel).
- d. Mõlemas nooremas vanuserühmas (2...4 aastat, 6...23 kuud) kinnitatakse GMR-põhine immunogeensusandmete ülekandmine juhul, kui GMR-i suhte kahepoolse 95% usaldusvahemiku alampiir on $> 0,67$ ja GMR-i punkthinnang on $\geq 0,8$.
- e. SARS-CoV-2 NT50 määramiseks kasutati SARS-CoV-2 mNeonGreeni viiruse mikroneutraliseerimise analüüsi. Analüüsis kasutatakse USA_WA1/2020 tüvest pärinevat fluorestseeruvat reporterviirust ja viiruse neutraliseerimise kinnitamiseks kasutatakse Vero rakukultuuride monokihte. Näidis-NT50 määratletakse kui vastastikune seerumilahjendus, mille korral 50% viirusest neutraliseeritakse.
- f. n = osalejate arv, kellel oli antud analüüsile antud annuse / proovivõtu ajapunktis seroloogiline vastus.
- g. Täpne kahepoolne usaldusvahemik, mille arvutamiseks kasutati Clopperi-Pearsoni meetodit.
- h. Osakaalude erinevus, mille väljendamiseks kasutati protsenti (noorem vanuserühm miinus vanus 16...25 aastat).
- i. Kahepoolne usaldusvahemik (Miettineni ja Nurminen meetodi põhjal) osakaalude erinevuse väljatoomiseks, mille väljendamiseks kasutati protsenti.
- j. Mõlemas nooremas vanuserühmas (2...4 aastat, 6...23 kuud) kinnitatakse seroloogilise vastuse määrale tuginev immunogeensusandmete ülekandmine juhul, kui seroloogilise vastuse erinevuse kahepoolse 95% usaldusvahemiku alampiir on suurem kui $-10,0\%$, tingimusel, et GMR-il põhinevad immunogeensusandmete ülekandmise kriteeriumid on täidetud.

Lapsed

Euroopa Raviamet on peatanud kohustuse esitada Comirnaty'ga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta COVID-19 ennetamises (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Ei kohaldata.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Korduvtoksilisuse, reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Üldine toksilisus

Rottidel, kellele manustati intramuskulaarselt Comirnaty't (inimesele mõeldud 3 täisannust üks kord nädalas, mille tagajärjel on kontsentratsioonid rottidel kehakaalu erinevuste tõttu suhteliselt suuremad), tekkisid süstekoha tursed ja erüteem ning suurenes vere valgeliiblede (sh basofiilide ja eosinofiilide) arv, mis on kooskõlas põletikulise ravivastusega; lisaks täheldati portaalhepatotsüütide vakuoliseerumist (ilma maksakahjustusteta). Kõik toimed olid pöörduvad.

Genotoksilisus/kartsinogeensus

Genotoksilisuse ega kartsinogeensususe uuringuid ei tehtud. Eeldatakse, et vaktsiini koostisosadel (lipiidid ja mRNA) ei ole genotoksilist potentsiaali.

Reproduktsioonitoksilisus

Reproduktsiooni- ja arengutoksilisust uuriti rottidega tehtud fertiilsuse ja arengutoksilisuse kombineeritud uuringus, kus emasetele rottidele manustati intramuskulaarselt Comirnaty't enne paaritumist ja tiinuse ajal (inimesele mõeldud 4 täisannust, mille tagajärjel on kontsentratsioonid rottidel kehakaalu erinevuste tõttu suhteliselt suuremad; annused manustati ajavahemikus alates 21. päevast

enne paaritumist kuni 20. tiinuspäevani). SARS-CoV-2 neutraliseerivad antikehareaktsioonid tekkisid nii emasloomadel (ajavahemikus alates enne paaritumist kuni uuringu lõpuni 21. postnataalsel päeval) kui ka loodetel ja järglastel. Vaktsiiniga seotud toimeid emasloomade viljakusele, tiinusele ega embrüofetaalsele/järglaste arengule ei olnud. Vaktsiini platsentabarjääri läbimise või piimaga eritumise kohta andmed puuduvad.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

((4-hüdroksübutüül)asaandiüül)bis(heksaan-6,1-diüül)bis(2-heksüüldekanoat) (ALC-0315)

2-[(polüetüleenglükool)-2000]-N,N-ditetradetsüülatsietamiid (ALC-0159)

1,2-distearoüül-sn-glütsero-3-fosfokoliin (DSPC)

Kolesterool

Trometamool

Trometamoolvesinikkloriid

Sahharoos

Süstevesi

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal

Külmunud viaal

2 aastat säilitamisel temperatuuril $-90\text{ °C} \dots -60\text{ °C}$.

- Vaktsiin tarnitakse külmutatult temperatuuril $-90\text{ °C} \dots -60\text{ °C}$. Külmutatud vaktsiini võib hoida pärast kättesaamist temperatuuril $-90\text{ °C} \dots -60\text{ °C}$ või $2\text{ °C} \dots 8\text{ °C}$.
- Kui viaale on säilitatud külmutatult temperatuuril $-90\text{ °C} \dots -60\text{ °C}$, võib vaktsiini 10 viaaliga pakendid lasta üles sulada temperatuuril $2\text{ °C} \dots 8\text{ °C}$ 2 tunni jooksul või üksikud viaalid lasta üles sulada toatemperatuuril (kuni 30 °C) 30 minuti jooksul.

Ülessulanud viaal

10 nädalat säilitamist ja transportimist temperatuuril $2\text{ °C} \dots 8\text{ °C}$ 2 aastase kõlblikkusaja jooksul.

- Pärast vaktsiini võtmist temperatuurile $2\text{ °C} \dots 8\text{ °C}$ tuleb uuendada väliskarbil olevat kõlblikkusaega ja vaktsiin tuleb enne selle möödumist ära kasutada või hävitada. Algne kõlblikkusaeg tuleb läbi kriipsutada.
- Kui vaktsiin tarnitakse temperatuuril $2\text{ °C} \dots 8\text{ °C}$, tuleb seda hoida temperatuuril $2\text{ °C} \dots 8\text{ °C}$. Veenduge, et välispakendil olev kõlblikkusaeg oleks uuendatud, et kajastada kõlblikkusaega külmpakis säilitamisel, ning et algne kõlblikkusaeg oleks läbi kriipsutatud.

Avamata viaale võib hoida enne kasutamist kuni 12 tundi temperatuuril $8\text{ °C} \dots 30\text{ °C}$.

Ülessulanud viaale võib käsitseda tavapärase valgustusega tubastes tingimustes.

Ülessulanud vaktsiini ei tohi uuesti külmutada.

Külmkapist väljavõetud vaktsiini käsitlemine erinevatel temperatuuridel

- Stabiilsusandmed näitavad, et ravim säilib avamata viaalis kuni 10 nädalat, kui seda hoitakse temperatuuril $-2\text{ °C} \dots 2\text{ °C}$ 10-nädalase säilitusaja jooksul temperatuuril $2\text{ °C} \dots 8\text{ °C}$.
- Stabiilsusandmed näitavad, et viaali võib hoida kuni 24 tundi temperatuuril $8\text{ °C} \dots 30\text{ °C}$, sealhulgas kuni 12 tundi pärast korgi esmakordset läbistamist.

See teave on mõeldud tervishoiutöötajate juhendamiseks ainult ajutiste temperatuurikõikumiste korral.

Lahjendatud ravim

Pärast lahjendamist naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega on dispersiooni kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus tõestatud 12 tunni jooksul temperatuuril 2 °C...30 °C, see hõlmab kuni 6 tunni pikkust transpordiaega. Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada, v.a juhud, mil lahjendamismeetod välistab mikrobioloogilise saastatuse riski. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab kasutusaegse säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida sügavkülmas temperatuuril –90 °C...–60 °C.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Säilitamise ajal tuleb vähendada valguse ligipääsu ning kaitsta otsese päikesevalguse ja ultraviolettkiirguse eest.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi ülessulamist ja lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

0,4 ml süstedispersiooni kontsentrati 2 ml läbipaistvas mitmeannuselises viaalis (I tüüpi klaasist), mis on suletud punnkorgi (sünteetilisest broombutüülkummist) ja kinnitatud alumiiniumümbrisega, millel on eemaldatav pruun plastkate. Ühes viaalis on 10 annust, vt lõik 6.6.

Pakendi suurus: 10 viaali.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kasutamiseelse käsitlemise juhend

Süstedispersiooni steriilsuse tagamiseks peab Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 ettevalmistav tervishoiutöötaja järgima aseptika nõudeid.

- **Veenduge**, et viaalil oleks **pruun plastkate** ja ravimi **nimetus oleks Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mikrogrammi)/annuses süstedispersiooni kontsentrati** (imikud ja lapsed vanuses 6 kuud kuni 4 aastat).
- Kui viaalil on muu ravimi nimetus, vt vastava ravimvormi ravimi omaduste kokkuvõtet.
- Kui viaale hoitakse külmutatuna, tuleb need enne kasutamist lasta üles sulada. Külmunud viaalid tuleb ülessulamiseks viia ruumi, mille temperatuur on 2 °C...8 °C; 10 viaaliga pakendi ülessulamine võib võtta 2 tundi. Enne kasutamist tuleb veenduda, et viaalid oleks täielikult üles sulanud.
- Pärast viaalide võtmist temperatuurile 2 °C...8 °C tuleb uuendada karbil olevat kõlblikkusaega.
- Avamata viaale võib **hoida kuni 10 nädalat temperatuuril 2 °C...8 °C**, ületamata trükitud kõlblikkusaega (EXP).
- Teise võimalusena võib üksikuid külmutatud viaale lasta üles sulada 30 minuti jooksul temperatuuril kuni 30 °C.
- Enne kasutamist võib avamata viaale hoida kuni 12 tundi temperatuuril kuni 30 °C. Ülessulanud viaale võib käsitseda tavapärase valgustusega tubastes tingimustes.

Lahjendamine

- Laske ülessulanud dispersiooniga viaalil soojeneda toatemperatuurini ning enne lahjendamist pöörake seda ettevaatlikult 10 korda ümber. Mitte loksutada.
- Enne lahjendamist võib ülessulanud dispersioon sisaldada valgeid või valkjaid läbipaistmatuid amorfseid osakesi.

- Ülessulatatud vaktsiini tuleb lahjendada originaalviaalis **2,2 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega**, kasutades 21 G või peenemat nõela ja järgides aseptika nõudeid.
- Enne nõela väljatõmbamist viaali punnkorgist tasakaalustage rõhk viaalis, tõmmates tühja lahjendussüstlasse 2,2 ml õhku.
- Pöörake viaale lahjendatud dispersiooniga ettevaatlikult 10 korda ümber. Mitte loksutada.
- Lahjendatud vaktsiin peab olema valge kuni valkjane, ilma nähtavate osakesteta dispersioon. Kui lahjendatud vaktsiinis on nähtavaid osakesi või kui selle värv on muutunud, ei tohi seda kasutada.
- Pärast lahjendamist tuleb viaalidele märkida õige **hävitamise kuupäev ja kellaeg**.
- **Pärast lahjendamist** hoida temperatuuril 2 °C...30 °C ja kasutada **12 tunni** jooksul.
- Lahjendatud dispersiooni ei tohi lasta külmuda ja seda ei tohi loksutada. Kui hoiate lahjendatud dispersiooni külmkapis, laske sellel enne kasutamist toatemperatuurini soojeneda.

0,2 ml annuste ettevalmistamine

- Pärast lahjendamist sisaldab viaal 2,6 ml ning sellest saab välja tõmmata kümme 0,2 ml annust.
- Järgides aseptika nõudeid puhastage viaali punnkork ühekordse antiseptilise tampooniga.
- Tõmmake viaalist 0,2 ml Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 imikutele ja lastele vanuses 6 kuud kuni 4 aastat.
Kümne annuse väljatõmbamiseks ühest viaalist tuleb kasutada **väikese tühimahuga süstlaid ja/või nõelu**. Süstla ja nõela kombinatsiooni tühimaht ei tohi olla suurem kui 35 mikrolitrit. Standardsete süstalde ja nõelte kasutamise korral ei pruugi ühes viaalis olla kümnenda annuse väljatõmbamiseks piisavalt vaktsiini.
- Üks vaktsiiniannus peab olema 0,2 ml.
- Kui viaali jäänud vaktsiini ei piisa täielikuks 0,2 ml annuseks, tuleb viaal ja järelejäänud vaktsiin hävitada.
- Hävitage kasutamata vaktsiin 12 tunni möödumisel pärast lahjendamist.

Hävitamine

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Saksamaa
Telefon: +49 6131 9084-0
Faks: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

8. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/20/1528/017

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 21. detsember 2020

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 10. oktoober 2022

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 mikrogrammi/annuses süstedispersioon
COVID-19 mRNA vaktsiin

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Ravim on üheannuselises või mitmeannuselises halli plastkorgiga viaalis. Enne kasutamist mitte lahjendada.

Üks üheannuseline viaal sisaldab ühte 0,3 ml annust, vt lõigud 4.2 ja 6.6.

Üks mitmeannuseline viaal (2,25 ml) sisaldab kuut 0,3 ml annust, vt lõigud 4.2 ja 6.6.

Üks annus (0,3 ml) sisaldab 30 mikrogrammi rakstosinameraani, COVID-19 mRNA vaktsiini (modifitseeritud nukleosiidiga, lipiidsetes nanoosakestes).

Rakstosinameraan on üheaahelaline 5'-cap struktuuriga informatsiooni-RNA (*messenger RNA*, mRNA), toodetud *in vitro* rakuvaba transkriptsiooni teel vastavat SARS-CoV-2 (Omicron XBB.1.5) viiruse ogavalku (S-valku) kodeerivalt matriits-DNA-lt.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstedispersioon.

Vaktsiin on valge kuni valkjast külmutatud dispersioon (pH 6,9...7,9).

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 mikrogrammi/annuses süstedispersioon on näidustatud 12-aastaste ja vanemate isikute aktiivseks immuniseerimiseks, et ennetada SARS-CoV-2 poolt põhjustatud COVID-19.

Vaktsiini kasutamine peab toimuma kooskõlas ametlike juhenditega.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

12-aastased ja vanemad isikud

Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 mikrogrammi/annuses manustatakse ühekordse 0,3 ml intramuskulaarse süstena 12-aastastele ja vanematele isikutele, olenemata sellest, kas vaktsineeritavat on eelnevalt COVID-19 vastu vaktsineeritud või mitte (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Isikutele, keda on eelnevalt COVID-19 vastu vaktsineeritud, tuleb Comirnaty Omicron XBB.1.5 manustada vähemalt 3 kuud pärast COVID-19 vaktsiini viimase annuse saamist.

Raske immuunpuudulikkusega 12-aastased ja vanemad isikud

Isikutele, kellel on raske immuunpuudulikkus, võib manustada täiendavaid annuseid riiklike juhendite kohaselt (vt lõik 4.4).

Lapsed

Kuuekuustele ja vanematele imikutele ning alla 12-aastastele lastele on saadaval lastele mõeldud ravimvormid. Üksikasjad leiata teiste ravimvormide ravimi omaduste kokkuvõttest.

Vaktsiini ohutus ja efektiivsus imikutel vanuses < 6 kuud ei ole veel tõestatud.

Eakad

Eakatel vanuses ≥ 65 aastat ei ole vaja annust kohandada.

Manustamisviis

Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 mikrogrammi/annuses süstedispersiooni tuleb manustada intramuskulaarselt (vt lõik 6.6). Enne kasutamist mitte lahjendada.

Eelistatud süstekoht on õlavarre deltalihas.

Vaktsiini ei tohi süstida intravaskulaarselt, subkutaanselt ega intradermaalselt.

Vaktsiini ei tohi segada samas süstlas mitte ühegi teise vaktsiini ega ravimpreparaadiga.

Ettevaatusabinõud enne vaktsiini manustamist vt lõik 4.4.

Vaktsiini ülesulamise, käsitlemise ja hävitamise juhised vt lõik 6.6.

Üheannuselised viaalid

Comirnaty Omicron XBB.1.5 üheannuselised viaalid sisaldavad ühte 0,3 ml vaktsiiniannust.

- Tõmmake välja üks 0,3 ml annus Comirnaty Omicron XBB.1.5;
- hävitage viaal ja järelejäänud vaktsiin;
- annuse saamiseks ei tohi kokku koguda vaktsiinijääke erinevatest viaalidest.

Mitmeannuselised viaalid

Comirnaty Omicron XBB.1.5 mitmeannuselised viaalid sisaldavad kuut 0,3 ml vaktsiiniannust.

6 annuse väljatõmbamiseks ühest viaalist tuleb kasutada väikese tühimahuga süstlaid ja/või nõelu.

Süstla ja nõela kombinatsiooni tühimaht ei tohi olla suurem kui 35 mikrolitrit. Standardsete süstalde ja nõelte kasutamise korral ei pruugi ühes viaalis olla kuuenda annuse väljatõmbamiseks piisavalt vaktsiini. Järgmised nõuded kohalduvad olenemata süstla ja nõela tüübist:

- üks vaktsiiniannus peab olema 0,3 ml;
- kui viaali jäänud vaktsiinist ei piisa täielikuks 0,3 ml annuseks, tuleb viaal ja järelejäänud vaktsiin hävitada;
- annuse saamiseks ei tohi kokku koguda vaktsiinijääke erinevatest viaalidest.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Üldised soovitused

Ülitundlikkus ja anafülaksia

Teatatud on anafülaksia juhtudest. Vaktsiini manustamise järgselt tekkida võiva anafülaktilise reaktsiooni korral peab olema kiiresti kättesaadav asjakohane meditsiiniline abi ja järelevalve.

Vaktsineerituid tuleb pärast vaktsiini manustamist vähemalt 15 minutit hoolikalt jälgida. Neile, kellel tekkis pärast Comirnaty eelneva annuse manustamist anafülaksia, et tohi järgmist annust manustada.

Müokardiit ja perikardiit

Comirnaty'ga vaktsineerimise järel esineb müokardiidi ja perikardiidi suurenenud risk. Need seisundid võivad tekkida juba mõne päeva jooksul pärast vaktsineerimist ja on esinenud peamiselt 14 päeva jooksul pärast vaktsineerimist. Neid on täheldatud sagedamini pärast teist vaktsineerimist ja sagedamini noorematel meestel (vt lõik 4.8). Olemasolevad andmed näitavad, et enamik juhte paraneb. Mõnedel juhtudel oli vajalik intensiivravi ning on esinenud surmaga lõppenud juhte.

Tervishoiutöötajad peavad olema valvsad müokardiidi ja perikardiidi nähtude ja sümptomite suhtes. Vaktsineeritavatele (sh lapsevanematele ja hooldajatele) tuleb selgitada, et nad pöörduksid otsekohe arsti poole, kui neil tekivad pärast vaktsineerimist müokardiidile või perikardiidile viitavad sümptomid, näiteks (äge ja püsiv) rindkerevalu, raskendatud hingamine või südamepekslemine.

Tervishoiutöötajad peavad selle seisundi diagnoosimisel ja ravimisel järgima ravijuhendit ja/või konsulteerima spetsialistidega.

Ärevusega seotud reaktsioonid

Seoses vaktsineerimisprotseduuriga võivad tekkida ärevusega seotud reaktsioonid, sh vasovagaalsed reaktsioonid (sünkoop), hüperventilatsioon või stressiga seotud reaktsioonid (nt pearinglus, palpitatsioonid, südame löögisageduse kiirenemine, vererõhu muutused, paresteesia, hüpesteesia ja higistamine). Stressiga seotud reaktsioonid on ajutised ja isemööduvad. Inimestel soovitatakse pöörduda vaktsineerija poole ning paluda neil sümptomeid hinnata. Minestamise tagajärjel tekkida võivate vigastuste vältimiseks tuleb kindlasti tarvitusele võtta ettevaatusabinõud.

Kaasuvad haigused

Palavikuga kulgeva ägeda haigusega või ägeda infektsiooniga isikutel tuleb vaktsineerimine edasi lükata. Kerge infektsiooni ja/või madala palaviku korral ei pea vaktsineerimisega ootama.

Trombotsütopeeniat ja hüübimishäired

Nagu teiste intramuskulaarsete süstete puhul, tuleb vaktsiini manustada ettevaatusega isikutele, kes saavad ravi antikoagulantidega või kellel on trombotsütopeenia või mis tahes hüübimishäire (nt hemofiilia), kuna neil isikutel võib pärast intramuskulaarset manustamist tekkida veritsus või verevalumid.

Immuunpuudulikkusega isikud

Immuunpuudulikkusega isikutel, sh immunosuppressantidega ravi saavatel isikutel ei ole vaktsiini efektiivsust ja ohutust hinnatud. Immuunpuudulikkusega isikutel võib Comirnaty Omicron XBB.1.5 olla vähem efektiivne.

Kaitse kestus

Vaktsiini pakutava kaitse kestus ei ole teada, kuna seda alles piiritletakse käimasolevate kliiniliste uuringutega.

Vaktsiini efektiivsuse piirangud

Nagu kõikide vaktsiinide puhul, ei pruugi ka Comirnaty Omicron XBB.1.5 olla efektiivne kõigil vaktsineeritutel. Täieliku kaitse tekkimiseks pärast vaktsineerimist võib kuluda kuni 7 päeva.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole uuritud.

Comirnaty Omicron XBB.1.5 manustamist koos teiste vaktsiinidega ei ole uuritud.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Comirnaty Omicron XBB.1.5 kasutamise kohta raseduse ajal andmed veel puuduvad.

Samas, suur hulk vaatlusandmeid rasedate kohta, keda vaktsineeriti algselt heakskiidetud Comirnaty vaktsiiniga raseduse teisel ja kolmandal trimestril, ei ole näidanud ebasoodsa lõpptulemusega raseduste sagenemist. Ehkki andmed raseduse lõpptulemuste kohta pärast vaktsineerimist esimesel trimestril on hetkel piiratud, ei ole täheldatud raseduse katkemise riski suurenemist. Loomkatsed ei näita otsest ega kaudset kahjulikku toimet rasedusele, embrüofetaalsele arengule, sünnitusele ega postnataalsele arengule (vt lõik 5.3). Teiste vaktsiinivariantide kohta saadaolevate andmete põhjal võib Comirnaty Omicron XBB.1.5 kasutada raseduse ajal.

Imetamine

Comirnaty Omicron XBB 1.5 kasutamise kohta imetamise ajal andmed veel puuduvad.

Samas, kuna vaktsiini süsteemne toime imetaval naisel on ebaoluline, siis toimet rinnaga toidetavale vastsündinule/imikule ei ole oodata. Pärast algselt heakskiidetud Comirnaty vaktsiiniga vaktsineerimist rinnaga toitvate naiste vaatlusandmed ei ole näidanud kõrvaltoimete riski rinnaga toidetavatele vastsündinutele/imikutele. Comirnaty Omicron XBB 1.5 võib kasutada imetamise ajal.

Fertiilsus

Loomkatsed ei näita otsest ega kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Comirnaty Omicron XBB 1.5 ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Samas võivad mõned lõigus 4.8 mainitud kõrvaltoimed ajutiselt mõjutada teie autojuhtimise või masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Comirnaty Omicron XBB.1.5 ohutusandmed on tuletatud eelnevate Comirnaty vaktsiinide ohutusandmetest.

Comirnaty 30 mikrogrammi

Osalejad vanuses ≥ 16 aastat – pärast 2 annust

Uuringus 2 manustati kokku 22 026 osalejale vanuses ≥ 16 aastat vähemalt 1 annus algselt heakskiidetud Comirnaty vaktsiini ja kokku 22 021 osalejale vanuses ≥ 16 aastat manustati platseebot (sh noorukid vanuses 16...17 aastat, kellest 138-le manustati vaktsiini ja 145-le platseebot). Kokku 20 519 osalejale vanuses ≥ 16 aastat manustati 2 annust Comirnaty't.

Uuringu 2 andmete analüüsimise ajaks (platseebokontrolliga pimendatud jälgimisperioodi (kuni osalejate pimemenetluse lõpetamise kuupäevadeni) andmete kogumise lõppkuupäev oli 13. märts 2021) oli ≥ 4 kuud pärast teise annuse manustamist kokku jälgitud 25 651 (58,2%) osalejat (13 031 Comirnaty rühmas ja 12 620 platseeborühmas) vanuses ≥ 16 aastat. Hinnati kokku 15 111 (7704 Comirnaty rühmas ja 7407 platseeborühmas) 16...55-aastast osalejat ja kokku 10 540 (5327 Comirnaty rühmas ja 5213 platseeborühmas) ≥ 56 -aastast osalejat.

Kõige sagedasemad kõrvaltoimed 16-aastastel ja vanematel osalejatel, kes said 2 annust, olid valu süstekohas (> 80%), väsimus (> 60%), peavalu (> 50%), müalgia (> 40%), külmavärinad (> 30%), artralgia (> 20%) ning pürektsia ja turse süstekohas (> 10%); kõrvaltoimed olid üldjuhul kerge või mõõduka intensiivsusega ja taandusid mõne päeva jooksul pärast vaktsineerimist. Kõrgema vanuse korral vähenes veidi kõrvaltoimete esinemissagedus.

Viiesaja neljakümne viie ≥ 16 -aastase, Comirnaty't saava, uuringueelselt SARS-CoV-2 suhtes seropositiivse osaleja ohutusprofiil sarnanes üldpopulatsiooni omaga.

Noorukid vanuses 12...15 aastat – pärast 2 annust

Uuringu 2 pikaajalise ohutuskontrolli analüüsis osales 2260 noorukit (1131 Comirnaty rühmas ja 1129 platseebo rühmas) vanuses 12...15 aastat. Neist 1559 noorukit (786 Comirnaty rühmas ja 773 platseebo rühmas) on jälgitud ≥ 4 kuud pärast Comirnaty teise annuse manustamist.

Comirnaty üldine ohutusprofiil 12...15-aastastel noorukitel sarnanes ≥ 16 -aastaste osalejate omaga. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed 12...15-aastastel noorukitel, kes said 2 annust, olid valu süstekohas (> 90%), väsimus ja peavalu (> 70%), müalgia ja külmavärinad (> 40%), artralgia ja pürektsia (> 20%).

Osalejad vanuses ≥ 12 aastat – pärast tõhustusannust

Uuringu 2 II/III faasi alarühmas osalejatele (306 täiskasvanut vanuses 18...55 aastat, kes olid saanud Comirnaty esmase 2-annuselise vaktsineerimisskeemi) manustati ligikaudu 6 kuud (vahemikus 4,8...8,0 kuud) pärast 2. annuse saamist Comirnaty tõhustusannus. Üldiselt oli tõhustusannuse saanud osalejate järelkontrolli mediaanne kestus 8,3 kuud (vahemikus 1,1...8,5 kuud) ja 301 osalejat jälgiti ≥ 6 kuud pärast tõhustusannuse saamist kuni andmete kogumise lõppkuupäevani (22. november 2021).

Tõhustusannuse üldine ohutusprofiil oli sarnane 2 annuse manustamise järgselt täheldatuga. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed 18...55-aastastel osalejatel olid valu süstekohas (> 80%), väsimus (> 60%), peavalu (> 40%), müalgia (> 30%), külmavärinad ja artralgia (> 20%).

Platseebokontrolliga tõhustusannuse uuringus 4 manustati uuringust 2 värvatud ≥ 16 -aastastele osalejatele vähemalt 6 kuud pärast Comirnaty teist annust Comirnaty tõhustusannus (5081 osalejat) või platseebo (5 044 osalejat). Üldiselt oli tõhustusannuse saanud osalejate järelkontrolli mediaanne kestus 2,8 kuud (vahemikus 0,3...7,5 kuud) pärast tõhustusannuse manustamist pimendatud, platseebokontrolliga järelkontrolli perioodil kuni andmete kogumise lõppkuupäevani (8. veebruar 2022). Neist 1281 osalejat (895 Comirnaty rühmas ja 386 platseeborühmas) jälgiti ≥ 4 kuud pärast Comirnaty tõhustusannuse saamist. Comirnaty uusi kõrvaltoimeid ei tuvastatud.

Uuringu 2 II/III faasi alarühmas osalejatele (825 noorukit vanuses 12...15 aastat, kes olid saanud Comirnaty esmase 2-annuselise vaktsineerimisskeemi) manustati ligikaudu 11,2 kuud (vahemikus 6,3...20,1 kuud) pärast 2. annuse saamist Comirnaty tõhustusannus. Üldiselt oli tõhustusannuse saanud osalejate järelkontrolli mediaanne kestus 9,5 kuud (vahemikus 1,5...10,7 kuud) kuni andmete kogumise lõppkuupäevani (3. november 2022). Comirnaty uusi kõrvaltoimeid ei tuvastatud.

Osalejad vanuses ≥ 12 aastat – pärast järgmisi tõhustusannuseid

Comirnaty tõhustusannuse ohutus 12-aastastel ja vanematel osalejatel on tuletatud 18-aastastel ja vanematel osalejatel tehtud Comirnaty tõhustusannuse uuringute ohutusandmetest.

Eelnevalt 3 Comirnaty annust saanud 325 täiskasvanust (vanuses 18... \leq 55 aastat) koosnevale alarühmale manustati Comirnaty tõhustusannus (neljas annus) 90...180 päeva pärast 3. annuse saamist. Tõhustusannuse (neljanda annuse) saanud osalejate jälgimise mediaanaeg kuni andmete kogumise lõppkuupäevani 11. märtsil 2022 oli 1,4 kuud. Neil osalejatel olid kõige sagedasemad kõrvaltoimed valu süstekohas (> 70%), väsimus (> 60%), peavalu (> 40%), müalgia ja külmavärinad (> 20%) ning artralgia (> 10%).

Uuringu 4 (III faas) alarühmas said 305 üle 55-aastast täiskasvanut, kes olid eelnevalt saanud 3 Comirnaty annust, 5...12 kuud pärast 3. annuse saamist tõhustusannuse (neljanda annuse). Comirnaty

tõhusustannuse (neljanda annuse) saanud osalejate jälgimise mediaanaeg kuni andmete kogumise lõppkuupäevani 16. mail 2022 oli vähemalt 1,7 kuud. Comirnaty tõhusustannuse (neljanda annuse) üldine ohutusprofiil oli sarnane Comirnaty tõhusustannuse (kolmanda annuse) manustamise järgselt täheldatuga. Kõige sagedasemad > 55-aastastel osalejatel täheldatud kõrvaltoimed olid valu süstekohas (> 60%), väsimus (> 40%), peavalu (> 20%), müalgia ja külmavärinad (> 10%).

Tõhusustannus pärast esmast vaktsineerimist teise müügiluba omava COVID-19 vaktsiiniga
Viies sõltumatus uuringus Comirnaty tõhusustannuse kasutamise kohta isikutel, kelle esmane vaktsineerimisskeem oli lõpule viidud teise müügiluba omava COVID-19 vaktsiiniga (heteroloogne tõhusustannus), uusi ohutusprobleeme ei tuvastatud (vt lõik 5.1).

Omikrontüve suhtes kohandatud Comirnaty

12-aastased ja vanemad osalejad – pärast Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tõhusustannust (neljandat annust)

Uuringu 5 (II/III faas) alarühmas said 107 osalejat vanuses 12...17 aastat, 313 osalejat vanuses 18...55 aastat ja 306 osalejat vanuses 56 aastat ja vanemad, kes olid eelnevalt saanud 3 Comirnaty annust, 5,4...16,9 kuud pärast 3. annuse saamist Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 mikrogrammi) tõhusustannuse (neljanda annuse). Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tõhusustannuse (neljanda annuse) saanud osalejate jälgimise mediaanaeg oli vähemalt 1,5 kuud.

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tõhusustannuse (neljanda annuse) üldine ohutusprofiil oli sarnane sellele, mida täheldati pärast kolmandat annust. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed 12-aastastel ja vanematel osalejatel olid valu süstekohas (> 60%), väsimus (> 50%), peavalu (> 40%), müalgia (> 20%), külmavärinad (> 10%) ja artralgia (> 10%).

Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgsete kogemuste käigus ≥ 12-aastastel isikutel täheldatud kõrvaltoimete tabel

Kliiniliste uuringute käigus täheldatud kõrvaltoimed on loetletud allpool, vastavalt järgmistele esinemissageduse kategooriatele: väga sage (≥ 1/10); sage (≥ 1/100 kuni < 1/10); aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100); harv (≥ 1/10 000 kuni < 1/1000); väga harv (< 1/10 000), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 1. Comirnaty ja Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 kliiniliste uuringute ja Comirnaty turuletulekujärgsete kogemuste käigus ≥ 12-aastastel isikutel esinenud kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoimed
Vere ja lümfisüsteemi häired	Sage	Lümphadenopaatia ^a
Immuunsüsteemi häired	Aeg-ajalt	Ülitundlikkus-reaktsioonid (nt lööve, sügelus, urtikaaria ^b , angioödeem ^b)
	Teadmata	Anafülaksia
Ainevahetus- ja toitumishäired	Aeg-ajalt	Söögiisu vähenemine
Psühhiaatrilised häired	Aeg-ajalt	Unetus
Närvisüsteemi häired	Väga sage	Peavalu
	Aeg-ajalt	Pearinglus ^d , letargia
	Harv	Äge perifeerne näonärvihaigus ^c
	Teadmata	Paresteesia ^d , hüpesteesia ^d
Südame häired	Väga harv	Müokardiit ^d , perikardiit ^d
Seedetrakti häired	Väga sage	Kõhulahtisus ^d
	Sage	Iiveldus, oksendamine ^d
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Aeg-ajalt	Hüperhidroos, öine higistamine
	Teadmata	Multiformne erüteem ^d
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Väga sage	Artralgia, müalgia
	Aeg-ajalt	Valu jäsemetes ^e
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Teadmata	Vererohke menstruatsioon ^h

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage	Valu süstekohas, väsimus, külmavärinad, pürekia ^f , turse süstekohas
	Sage	Punetus süstekohas
	Aeg-ajalt	Asteenia, halb enesetunne, sügelus süstekohas
	Teadmata	Vaktsineeritud jäseme ulatuslik turse ^d , näo turse ^e

- 5-aastastel ja vanematel osalejatel teatati lümfadenopaatiast sagedamini pärast tõhustusannust ($\leq 2,8\%$) kui pärast esmase vaktsineerimiskeemi annuseid ($\leq 0,9\%$).
- Urtikaaria ja angioödeemi esinemissagedus oli harv.
- Kliinilise uuringu ohutusalase jälgimisperioodi jooksul seisuga 14. november 2020 teatas neli osalejat COVID-19 mRNA vaktsiini rühmas ägedast perifeerselt näonärvihaigusest. Näonärvihaigus tekkis 37. päeval pärast 1. annuse saamist (osaleja ei saanud 2. annust) ning 3., 9. ja 48. päeval pärast 2. annuse saamist. Platseeborühmas ägeda perifeerse näonärvihaiguse (ehk paralüüsi) juhtudest ei teatatud.
- Kõrvaltoime tuvastati turuletulekujärgselt.
- Kohaldub vaktsineeritud käsivarrele.
- Teise annuse manustamise järgselt oli pürekia esinemissagedus suurem kui pärast esimese annuse manustamist.
- Müügiloo andmise järel on teatatud näo tursest vaktsiini saanud isikutel, kellel on anamneesis dermatoloogiliste täiteainete süsted.
- Enamik juhte näis olevat kerged ja ajutised.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Müokardiit ja perikardiit

Müokardiidi suurenenud risk pärast Comirnaty'ga vaktsineerimist on suurim noorematel meestel (vt lõik 4.4).

Kahes suures Euroopa farmakoepidemioloogilises uuringus hinnati pärast Comirnaty teist annust täiendavat riski noorematel meestel. Ühes uuringus tõendati, et 7 päeva pärast teist annust esines 12...29-aastastel meestel ligikaudu 0,265 (95% usaldusvahemik: 0,255...0,275) täiendavat müokardiidijuhtu 10 000 isiku kohta võrreldes isikutega, kes ei saanud vaktsiini. Teises uuringus esines 16...24-aastastel meestel 28 päeva pärast teist annust 0,56 (95% usaldusvahemik: 0,37...0,74) täiendavat müokardiidijuhtu 10 000 isiku kohta võrreldes isikutega, kes ei saanud vaktsiini.

Piiratud andmed näitavad, et müokardiidi ja perikardiidi tekkerisk pärast Comirnaty'ga vaktsineerimist näib lastel vanuses 5...11 aastat olevat väiksem kui 12...17-aastastel.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu ja lisada partii number, kui see on saadaval.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise andmed on saadaval kliinilises uuringus osalenud 52 uuritava kohta, kellele manustati lahendusvea tõttu 58 mikrogrammi Comirnaty't. Vaktsiini saajad ei teatanud reaktogeensuse ega kõrvaltoimete esinemissageduse suurenemisest.

Üleannustamise korral on soovitatav jälgida elulisi funktsioone ja vajaduse korral alustada sümptomaatilist ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: vaktsiinid, viraalsed vaktsiinid; ATC-kood: J07BN01

Toimemehhanism

Comirnaty sisaldab modifitseeritud nukleosiidiga mRNA-d, mis on pakitud lipiidsetesse nanoosakestesse, mille abil viiakse mittereplitseeruv RNA peremeesrakkudesse. Selle tulemusena käivitub SARS-CoV-2 S ogavalgu antigeeni transientne ekspressioon. mRNA kodeerib membraanseoselist täispikka ogavalgu S, mille kesksel heeliksil on kaks punktmutatsiooni. Nende kahe aminohappe mutatsioon proliiniks lukustab ogavalgu S antigeenselt eelistatud fusioonieelsesse struktuuri. Vaktsiin kutsub esile nii neutraliseerivate antikehade kui ka rakulise immuunvastuse tekke ogavalgu antigeeni vastu, mis võivad osaleda COVID-19 vastases kaitses.

Efektiivsus

Omikrontüve suhtes kohandatud Comirnaty

Immunogeensus 12-aastastel ja vanematel osalejatel – pärast tõhustusannust (neljandat annust)

Uuringu 5 alarühmas said 105 osalejat vanuses 12...17 aastat, 297 osalejat vanuses 18...55 aastat ja 286 osalejat vanuses 56 aastat ja vanemad, kes olid eelnevalt läbinud Comirnaty 2-annuselise esmase vaktsineerimiskeemi ja saanud tõhustusannuse, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tõhustusannuse (neljanda annuse). 12...17-aastastest, 18...55-aastastest ning 56-aastastest ja vanematest osalejatest vastavalt 75,2%, 71,7% ja 61,5% olid uuringueelselt SARS-CoV-2 suhtes seroposiitvused.

Omicron BA.4-5 ja võrdlustüvede vastaste 50% neutraliseerivate antikehade tiitrite (NT50) analüüsiandmed 56-aastastel ja vanematel osalejatel, kes said uuringus 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tõhustusannuse (neljanda annuse), võrreldes uuringu 4 alarühmas osalejatega, kes said Comirnaty tõhustusannuse (neljanda annuse), näitasid omikrontüve BA.4-5 vastase reaktsiooni osas Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 paremust võrreldes Comirnaty'ga geomeetrilise keskmise suhte (*geometric mean ratio*, GMR) osas ja mittehalvemust seroloogilise vastuse määrade erinevuse osas ning võrdlustüve vastase immuunvastuse mittehalvemust GMR-i põhjal (tabel 2).

Omicron BA.4/BA.5 vastase NT50 analüüsiandmed 18...55-aastastel osalejatel võrreldes 56-aastaste ja vanemate osalejatega, kes said uuringus 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tõhustusannuse (neljanda annuse), näitasid 18...55-aastaste ja 56-aastaste ja vanemate osalejate võrdluses mittehalvemust nii GMR-i kui ka seroloogilise vastuse määrade erinevuse osas (tabel 2).

Uuringus hinnati ka Omicron BA.4-5 SARS-CoV-2 ja võrdlustüvede vastase NT50 sisaldust enne vaktsineerimist ja 1 kuu pärast vaktsineerimist osalejatel, kes said tõhustusannuse (neljanda annuse) (tabel 3).

Tabel 2. SARS-CoV-2 GMT-d (NT50) ja seroloogilise vastusega osalejate protsentuaalne erinevus 1 kuu pärast vaksineerimisskeemi – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 uuringust 5 ja Comirnaty uuringu 4 alarühmast – osalejad, kelle kohta olid või puudusid tõendid SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta – hinnatava immunogeensusega populatsioon

SARS-CoV-2 GMT-d (NT50) 1 kuu pärast vaksineerimisskeemi								
SARS-CoV-2 neutraliseerimise analüüs	Uuring 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Uuringu 4 alarühm Comirnaty		Vanuserühmade võrdlus	Vaktsiini- rühmade võrdlus
	18...55-aastased		56-aastased ja vanemad		56-aastased ja vanemad		Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 18...55-aastased / ≥ 56-aastased	≥ 56-aastased Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5/ Comirnaty
	n ^a	GMT ^c (95% CI ^c)	n ^a	GMT ^b (95% CI ^b)	n ^a	GMT ^b (95% CI ^b)	GMR ^c (95% CI ^c)	GMR ^c (95% CI ^c)
Omicron BA.4-5 – NT50 (tiiter) ^d	297	4455,9 (3851,7; 5154,8)	284	4158,1 (3554,8; 4863,8)	282	938,9 (802,3; 1098,8)	0,98 (0,83; 1,16) ^e	2,91 (2,45; 3,44) ^f
Võrdlustüvi – NT50 (tiiter) ^d	-	-	286	16 250,1 (14 499,2; 18 212,4)	289	10 415,5 (9366,7; 11 581,8)	-	1,38 (1,22; 1,56) ^g
Seroloogilise vastusega osalejate osakaalude erinevus 1 kuu pärast vaksineerimisskeemi								
SARS-CoV-2 neutraliseerimise analüüs	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Uuringu 4 alarühm Comirnaty		Vanuserühmade võrdlus	Vaktsiini- rühmade võrdlus ≥ 56-aastased
	18...55-aastased		56-aastased ja vanemad		56-aastased ja vanemad		Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 18...55-aastased / ≥ 56-aastased	Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5/ Comirnaty
	N ^h	n ⁱ (%) (95% CI ^k)	N ^h	n ⁱ (%) (95% CI ^k)	N ^h	n ⁱ (%) (95% CI ^l)	Erinevus ^k (95% CI ^l)	Erinevus ^k (95% CI ^l)
Omicron BA.4-5 – NT50 (tiiter) ^d	294	180 (61,2) (55,4; 66,8)	282	188 (66,7) (60,8; 72,1)	273	127 (46,5) (40,5; 52,6)	-3,03 (-9,68; 3,63) ^m	26,77 (19,59; 33,95) ⁿ

Lühendid: CI = usaldusvahemik (*confiden204ntervallval*); GMR = geomeetrilise keskmise suhe (*geometric mean ratio*); GMT = geomeetrilise keskmise tiiter (*geometric mean titre*); LLOQ = kvantifitseerimise alampiir (*lower limit of quantitation*); LS = vähimruut (*least square*); NT50 = 50% neutraliseeriv tiiter; SARS-CoV-2 = raskekujulise ägeda respiratoorse sündroomiga koroonaviirus-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*).

Märkus. Seroloogiline vastus on määratletud kui ≥ 4-kordne suurenemine võrreldes uuringueelsete näitajatega. Kui uuringueelne näitaja on väiksem kui LLOQ, peetakse vaksineerimisjärgset analüüsitulemust ≥ 4 × LLOQ seroloogiliseks vastuseks.

- n = osalejate arv, kellel on antud proovide võtmise ajapunktides konkreetse analüüsi kehtivad ja kindlad analüüsitulemused.
- GMT-d ja kahepoolsed 95% usaldusvahemikud arutati tiitrite keskmise logaritmi ja vastavate usaldusvahemike astendamise (Student T jaotuse alusel). Analüüsitulemustele, mille väärtus jäi alla LLOQ, määrati väärtuseks 0,5 × LLOQ.

GMR-id ja kahepoolsed 95% usaldusvahemikud arutati LS-i keskmiste erinevuste ja vastavate usaldusvahemike astendamise, võttes aluseks logaritmiliselt teisendatud neutraliseerivate tiitrite analüüsi, kasutades

- uringueelsel neutraliseerival tiitril (logaritmiline skaala) ja vaktsiinirühmal või vanuserühmal põhinevat lineaarset regressioonimudelit.
- SARS-CoV-2 NT50 määramiseks kasutati valideeritud 384 süvendiga analüüsiplatvormi (originaaltüvi [2020. aasta jaanuaris isoleeritud USA-WA1/2020] ja Omicron B.1.1.529 alamvariant BA.4/BA.5).
 - Mittehalvumus kinnitatakse juhul, kui GMR-i kahepoolse 95% usaldusvahemiku alampiir on $> 0,67$.
 - Paremus kinnitatakse juhul, kui GMR-i kahepoolse 95% usaldusvahemiku alampiir on > 1 .
 - Mittehalvumus kinnitatakse juhul, kui GMR-i kahepoolse 95% usaldusvahemiku alampiir on $> 0,67$ ja GMR-i punkthinnang on $\geq 0,8$.
 - N = osalejate arv, kellel on nii vaktsineerimiseelses ajapunktis kui ka antud proovivõtu ajapunktis tehtud spetsiifiliste analüüside kehtivad ja kindlaksmääratud tulemused. Seda väärtust kasutatakse nimetajana osakaalu arvutamisel.
 - n = osalejate arv, kellel oli antud analüüsile antud proovivõtu ajapunktis seroloogiline vastus.
 - Täpne kahepoolne usaldusvahemik, mille arvutamiseks kasutati Clopperi-Pearsoni meetodit.
 - Osakaalude erinevus, mille väljendamiseks kasutati protsenti.
 - Miettineni ja Nurminen meetodil põhinev kahepoolne usaldusvahemik stratifitseeritud osakaalude erinevuse väljatoomiseks uringueelse neutraliseeriva tiitri kategooria järgi ($<$ mediaan, \geq mediaan). Uuringueelsete neutraliseerivate tiitrite mediaan arvutati kahe võrdlusrühma koond andmete põhjal.
 - Mittehalvumus kinnitatakse juhul, kui seroloogilise vastusega osalejate osakaalude erinevuse kahepoolse 95% usaldusvahemiku alampiir on $> -10\%$.
 - Mittehalvumus kinnitatakse juhul, kui seroloogilise vastusega osalejate osakaalude erinevuse kahepoolse 95% usaldusvahemiku alampiir on $> -5\%$.

Tabel 3. Geomeetrised keskmised tiitrid – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 alarühmad uuringus 5 – enne ja 1 kuu pärast tõhustusannuse (neljanda annuse) manustamist – 12-aastased ja vanemad osalejad, kelle kohta olid või puudusid tõendid infektsiooni varasema põdemise kohta – hinnatava immunogeensusega populatsioon

SARS-CoV-2 neutraliseerimise analüüs	Proovivõtu ajapunkt ^a	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5					
		12...17-aastased		18...55-aastased		56-aastased ja vanemad	
		n ^b	GMT ^c (95% CI ^e)	n ^b	GMT ^c (95% CI ^e)	n ^b	GMT ^c (95% CI ^e)
Omicron BA.4-5 – NT50 (tiiter) ^d	Enne vaktsineerimist	104	1105,8 (835,1; 1464,3)	294	569,6 (471,4; 688,2)	284	458,2 (365,2; 574,8)
	1 kuu	105	8212,8 (6807,3; 9908,7)	297	4455,9 (3851,7; 5154,8)	284	4158,1 (3554,8; 4863,8)
Võrdlustüvi – NT50 (tiiter) ^d	Enne vaktsineerimist	105	6863,3 (5587,8; 8430,1)	296	4017,3 (3430,7; 4704,1)	284	3690,6 (3082,2; 4419,0)
	1 kuu	105	23 641,3 (20 473,1; 27 299,8)	296	16 323,3 (14 686,5; 18 142,6)	286	16 250,1 (14 686,5; 18 142,6)

Lühendid: CI = usaldusvahemik (*confiden205ntervallval*); GMT = geomeetriselise keskmise tiiter (*geometric mean titre*); LLOQ = kvantifitseerimise alampiir (*lower limit of quantitation*); NT50 = 50% neutraliseeriv tiiter; SARS-CoV-2 = raskekujulise ägeda respiratoorse sündroomiga koroonaviirus-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*).

- Uuringuplaaniga kindlaks määratud vereproovi võtmise ajad.
- n = osalejate arv, kellel on antud proovide võtmise ajapunktides konkreetse analüüsi jaoks kehtivad ja kindlad analüüsitulemused.
- GMT-d ja kahepoolsed 95% usaldusvahemikud arvutati tiitrite keskmise logaritmi ja vastavate usaldusvahemike astendamise (Student T jaotuse alusel). Analüüsitulemustele, mille väärtus jäi alla LLOQ, määrati väärtuseks $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- SARS-CoV-2 NT50 määramiseks kasutati valideeritud 384 süvendiga analüüsiplatvormi (originaaltüvi [2020. aasta jaanuaris isoleeritud USA-WA1/2020] ja Omicron B.1.1.529 alamvariant BA.4-5).

Comirnaty 30 mikrogrammi

Uuring 2 on mitmekeskuseline rahvusvaheline platseebokontrolliga, vaatlejale pimendatud, annust tuvastav, vaktsiinikanditaati valiv I/II/III faasi efektiivsusuuring osalejatel vanuses ≥ 12 aastat.

Randomiseerimine stratifitseeriti vanuse järgi: 12...15-aastased, 16...55-aastased või ≥ 56 -aastased, kusjuures vähemalt 40% osalejatest olid ≥ 56 -aastased. Uuringust jäeti välja immuunpuudulikkusega isikud ja COVID-19 eelneva kliinilise või mikrobioloogilise diagnoosiga isikud. Uuringusse kaasati isikud, kellel oli olemasolev stabiilne haigus (määratletud kui haigus, mis ei nõua uuringusse registreerimisele eelnenud 6 nädala jooksul ravi olulist muutmist ega haiglaravi haiguse süvenemise tõttu) ning ka teadaoleva stabiilse, inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV), C-hepatiidi viiruse (HCV) või B-hepatiidi viiruse (HVB) infektsiooniga isikud.

Efektiivsus osalejatel vanuses ≥ 16 aastat – pärast 2 annust

Uuringu 2 II/III faasis randomiseeriti 14. novembriks 2020 kogutud andmeil ligikaudu 44 000 osalejat võrdse suurusega rühmadesse saama 2 annust algselt heakskiidetud COVID-19 mRNA vaktsiini või platseebot. Efektiivsusanalüüsid hõlmasid osalejaid, kes said teise annuse vaktsiini 19...42 päeva jooksul pärast esimest vaktsineerimist. Enamik (93,1%) vaktsineeritud said teise annuse 19...23 päeva pärast 1. annust. Patsiente plaanitakse jälgida 24 kuud pärast 2. annuse manustamist ohutuse ja COVID-19 vastase efektiivsuse hindamiseks. Kliinilises uuringus osalejad pidid platseebo või COVID-19 mRNA vaktsiini saamiseks tagama, et gripivaktsiini manustamisele eelnev ja järgnev periood oleks vähemalt 14 päeva. Kliinilises uuringus osalejad pidid platseebo või COVID-19 mRNA vaktsiini saamiseks tagama, et enne uuringuandmete kogumise lõpetamist oleks vere-/plasmatoodete või immunoglobuliinide manustamisele eelnev ja järgnev periood vähemalt 60 päeva.

Esmase efektiivsuse tulemusnäitaja analüüsi populatsioon hõlmas 36 621 osalejat vanuses ≥ 12 aastat (18 242 COVID-19 mRNA vaktsiini rühmas ja 18 379 platseeborühmas), kellel ei tuvastatud tõendeid SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta 7 päeva jooksul pärast teise annuse manustamist. Lisaks hõlmas populatsioon 134 osalejat vanuses 16...17 aastat (66 COVID-19 mRNA vaktsiini rühmas ja 68 platseeborühmas) ning 1616 osalejat vanuses ≥ 75 aastat (804 COVID-19 mRNA vaktsiini rühmas ja 812 platseeborühmas).

Esmase efektiivsusanalüüsi ajaks oli osalejaid jälgitud sümptomaatilise COVID-19 suhtes COVID-19 mRNA rühmas kokku 2214 inimaastat ja platseeborühmas kokku 2222 inimaastat.

Raske COVID-19 tekkeriskiga osalejatel, sealhulgas neil, kellel oli üks või mitu kaasuvat haigust, mis suurendavad raske COVID-19 tekkeriski (nt astma, kehamassiindeks (KMI) ≥ 30 kg/m², krooniline kopsuhaigus, suhkurtõbi, hüpertensioon), ei olnud vaktsiini üldises efektiivsuses olulisi kliinilisi erinevusi.

Vaktsiini efektiivsusandmed on esitatud tabelis 4.

Tabel 4. Vaktsiini efektiivsus – COVID-19 esmakordne tekkimine alates 7. päevast pärast 2. annuse saamist, vanuserühmade kaupa – osalejatel puudusid infektsioonitunnused enne 7 päeva möödumist 2. annuse manustamisest – hinnatava efektiivsusega (7 päeva) populatsioon

COVID-19 esmakordne tekkimine alates 7. päevast pärast 2. annuse saamist osalejatel, kelle kohta puudusid tõendid SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta*			
Alarühm	COVID-19 mRNA vaktsiin N ^a = 18 198 Juhud n ^{1b} Jälgimisperioodi kestus ^c (n ^{2d})	Platseebo N ^a = 18 325 Juhud n ^{1b} Jälgimisperioodi kestus ^c (n ^{2d})	Vaktsiini efektiivsuse % (95% CI) ^e
Kõik osalejad	8 2,214 (17 411)	162 2,222 (17 511)	95,0 (90,0; 97,9)
16...64-aastased	7 1,706 (13 549)	143 1,710 (13 618)	95,1 (89,6; 98,1)
≥ 65-aastased	1 0,508 (3848)	19 0,511 (3880)	94,7 (66,7; 99,9)
65...74-aastased	1 0,406 (3074)	14 0,406 (3095)	92,9 (53,1; 99,8)
≥ 75-aastased	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1; 100,0)

Märkus. Haigusjuhud kinnitati pöördtranskriptsiooni-polümeraasi ahelreaktsiooniga (*Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction*, RT-PCR) ja vähemalt ühe COVID-19-ga kooskõlas oleva sümptomiga [*Haigusjuhu määratlus: (vähemalt üks järgmistest) palavik, uus või süvenev köha, uus või süvenev düspnoe, külmavärinad, uus või süvenev lihasevalu, uus maitse- või lõhnataju kaotus, valulik kõri, diarröa või oksendamise.]

* Analüüsiiti osalejaid, kelle kohta puudusid seroloogilised ja virooloogilised tõendid (7 päeva enne viimast annust) SARS-CoV-2 infektsiooni eelneva põdemise kohta (st N-siduvate antikehade analüüs [serumis] oli 1. visiidil negatiivne ning SARS-CoV-2 1. ja 2. visiidil nukleiinhappe amplifikatsiooni meetodil (*nucleic acid amplification tests*, NAAT) [ninakaabe] tuvastamatu) ning kelle NAAT-i (ninakaape) uuringutulemused olid negatiivsed igal plaanivälisel visiidil 7 päeva enne 2. annuse manustamist.

- N = konkreetses rühmas osalejate arv.
- n¹ = tulemusnäitajate määratlusele vastavate osalejate arv.
- Antud tulemusnäitaja kogu jälgimisaeg 1000 inimaasta kohta kõigil uuritava tulemusnäitaja riskirühma kuuluvatel osalejatel. COVID-19 haigusjuhtude loendamise periood: 7 päeva pärast 2. annuse manustamist kuni jälgimisperioodi lõpuni.
- n² = tulemusnäitaja riskirühma kuuluvate osalejate arv.
- Vaktsiini efektiivsuse kahepoolne usaldusvahemik (CI) tuletatakse Clopperi ja Pearsoni meetodil, mida kohandatakse jälgimisaja põhised. CI-d kordsuse osas ei kohandatud.

COVID-19 mRNA vaktsiini efektiivsus COVID-19 esmakordse avaldumise ärahoidmisel 2. annuse manustamisest 7 päeva möödumisel 16-aastastel ja vanematel osalejatel, kelle kohta puudusid või esinesid tõendid SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta, oli platseeboga võrreldes 94,6% (95% usaldusvahemik 89,6...97,6%).

Lisaks näitasid esmase efektiivsuse tulemusnäitaja alarühmapõhised analüüsid, et efektiivsuse punkthinnangud olid sugude, etniliste rühmade ning raske COVID-19 suure tekkeriskiga seotud kaasuvate haigustega osalejate lõikes sarnased.

Uuendatud efektiivsusanalüüsid viidi läbi täiendavate kinnitatud COVID-19 juhtudega, mis lisandusid pimendatud, platseebokontrolliga järelkontrolli käigus (efektiivsuspopulatsioonis, kuni 6 kuud pärast teise annuse manustamist).

Vaktsiini uuendatud efektiivsusandmed on esitatud tabelis 5.

Tabel 5. Vaktsiini efektiivsus – COVID-19 esmakordne tekkimine alates 7. päevast pärast 2. annuse saamist, vanuserühmade kaupa – osalejad, kelle kohta puudusid tõendid SARS-CoV-2 infektsiooni* varasema põdemise kohta enne 7 päeva möödumist 2. annuse manustamisest – hinnatava efektiivsusega (7 päeva) populatsioon platseebokontrolliga jälgimisperioodi jooksul

Alarühm	COVID-19 mRNA vaktsiin N ^a = 20 998 Juhud n1 ^b Jälgimisperioodi kestus ^c (n2 ^d)	Platseebo N ^a = 21 096 Juhud n1 ^b Jälgimisperioodi kestus ^c (n2 ^d)	Vaktsiini efektiivsuse % (95% CI ^e)
Kõik osalejad ^f	77 6,247 (20 712)	850 6,003 (20 713)	91,3 (89,0; 93,2)
16...64-aastased	70 4,859 (15 519)	710 4,654 (15 515)	90,6 (87,9; 92,7)
65-aastased ja vanemad	7 1,233 (4192)	124 1,202 (4226)	94,5 (88,3; 97,8)
65...74-aastased	6 0,994 (3350)	98 0,966 (3379)	94,1 (86,6; 97,9)
75-aastased ja vanemad	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

Märkus. Haigusjuhud kinnitati pöördtranskriptsiooni-polümeraasi ahelreaktsiooniga (RT-PCR) ja vähemalt ühe COVID-19-ga kooskõlas oleva sümptomiga (sümptomid olid muu hulgas palavik, uus või süvenev köha, uus või süvenev düspnoe, külmavärinad, uus või süvenev lihasevalu, uus maitse- või lõhnataju kaotus, valulik kõri, diarröa või oksendamine).

* Analüüsiti osalejaid, kelle kohta puudusid tõendid SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta (st N-siduvate antikehade analüüs [seerumis] oli 1. visiidiil negatiivne ning SARS-CoV-2 1. ja 2. visiidiil ninakaapega tuvastamatu) ning kelle ninakaape uuringutulemused olid negatiivsed igal plaanivälisel visiidiil enne 7 päeva möödumist 2. annuse manustamisest.

- N = konkreetsetes rühmas osalejate arv.
- n1 = tulemusnäitajate määratlusele vastavate osalejate arv.
- Antud tulemusnäitaja kogu jälgimisaeg 1000 inimaasta kohta kõigil uuritava tulemusnäitaja riskirühma kuuluvatel osalejatel. COVID-19 haigusjuhtude loendamise periood: 7 päeva pärast 2. annuse manustamist kuni jälgimisperioodi lõpuni.
- n2 = tulemusnäitaja riskirühma kuuluvate osalejate arv.
- Vaktsiini efektiivsuse kahepoolne 95% usaldusvahemik (CI) tuletatakse Clopperi ja Pearsoni meetodil, mida kohandatakse jälgimisaja põhiselt.
- Hõlmas kinnitatud juhte 12...15-aastastel osalejatel: 0 COVID-19 mRNA vaktsiini rühmas; 16 platseeborühmas.

Uuendatud efektiivsusanalüüsis oli COVID-19 mRNA vaktsiini efektiivsus COVID-19 esmakordse avaldumise ennetamisel (hinnatuna alates 7 päeva möödumisest 2. annuse manustamisest perioodil, mil Wuhan/metsiktüüpi ja alfa variandid olid domineerivad tüved) efektiivsuspopulatsioonis osalejatel, kelle kohta puudusid või esinesid tõendid SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta, platseeboga võrreldes 91,1% (95% CI 88,8...93,0%).

Lisaks näitasid alarühma uuendatud efektiivsusanalüüsid, et efektiivsuspunktide hinnangud olid sugude, etniliste rühmade ja geograafilise asukoha ning raske COVID-19 suure tekkeriskiga seotud kaasuvate haiguste ja rasvumusega osalejate lõikes sarnased.

Efektiivsus raske COVID-19 vastu

Teiseste efektiivsuse tulemusnäitajate uuendatud efektiivsusanalüüsid kinnitasid, et COVID-19 mRNA vaktsiin aitab ennetada rasket COVID-19.

13. märtsi 2021 seisuga kohaldub vaktsiini efektiivsus raske COVID-19 vastu ainult osalejatele, kes olid või ei olnud varem SARS-CoV-2 infektsiooni põdenud (tabel 6), kuna COVID-19 juhtude arv osalejatel, kellel ei olnud varasemat SARS-CoV-2 infektsiooni, oli sama mis osalejatel, kellel oli või ei olnud varasemat SARS-CoV-2 infektsiooni (nii COVID-19 mRNA vaktsiini kui ka platseeborühmas).

Tabel 6. Vaktsiini efektiivsus – raske COVID-19 esmakordne tekkimine platseebokontrolliga jälgimisperioodi jooksul osalejatel, kes olid või ei olnud varem SARS-CoV-2 infektsiooni põdenud (USA Toidu- ja Raviameti (FDA)* andmeil), pärast 1. annuse saamist või alates 7. päevast pärast 2. annuse saamist

	COVID-19 mRNA vaktsiin Juhud n1 ^a Jälgimisperioodi kestus (n2 ^b)	Platseebo Juhud n1 ^a Jälgimisperioodi kestus (n2 ^b)	Vaktsiini efektiivsuse % (95% CI ^c)
Pärast 1. annust ^d	1 8,439 ^e (22 505)	30 8,288 ^e (22 435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 päeva pärast 2. annust ^f	1 6,522 ^g (21 649)	21 6,404 ^g (21 730)	95,3 (70,9; 99,9)

Märkus. Haigusjuhud kinnitati pöördtranskriptsiooni-polümeraasi ahelreaktsiooniga (RT-PCR) ja vähemalt ühe COVID-19-ga kooskõlas oleva sümptomiga (sümptomid olid muu hulgas palavik, uus või süvenev köha, uus või süvenev düspnoe, külmavärinad, uus või süvenev lihasevalu, uus maitse- või lõhnataju kaotus, valulik kõri, diarröa või oksendamine).

* COVID-19 põhjustatud raske haigus on FDA määratluse kohaselt kinnitatud COVID-19 ja vähemalt üks järgmistest:

- puhkeseisundis esinevad kliinilised nähud, mis viitavad raskele süsteemsele haigusele (hingamissagedus ≥ 30 hingetõmmet minutis, südame löögisagedus ≥ 125 lööki minutis, hapnikuga küllastatus ruumiõhu tingimustes ja merepinna kõrgusel $\leq 93\%$ või arteriaalse vere hapniku osarõhu ja sissehingatud hapniku fraktsiooni suhe < 300 mmHg);
- hingamispuudulikkus [määratletud kui suures koguses hapniku, mitteinvasiivse ventilatsiooni, mehaanilise ventilatsiooni või kehavälise membraanoksügenatsiooni vajadus];
- tõendid šoki tekkimise kohta (süstoolne vererõhk < 90 mmHg, diastoolne vererõhk < 60 mmHg või vasopressorite kasutamise vajadus);
- oluline äge neeru-, maksa- või neuroloogiline funktsioonihäire;
- intensiivraviosakonda viimine;
- surm.

a. n1 = tulemusnäitajate määratlusele vastavate osalejate arv.

b. n2 = tulemusnäitaja riskirühma kuuluvate osalejate arv.

c. Vaktsiini efektiivsuse kahepoolne usaldusvahemik (CI) tuletatakse Clopperi ja Pearsoni meetodil, mida kohandatakse jälgimisaja põhisel.

d. Efektiivsust hinnati 1. annuse põhjal kogu (muudetud ravikavatsusega) efektiivsuspopulatsioonis, kuhu kuulusid kõik randomiseeritud osalejad, kes said vähemalt ühe annuse uuringuvaktsiini.

e. Antud tulemusnäitaja kogu jälgimisaeg 1000 inimaasta kohta kõigil uuritava tulemusnäitaja riskirühma kuuluvatel osalejatel. COVID-19 haigusjuhtude loendamise periood: pärast 1. annuse manustamist kuni jälgimisperioodi lõpuni.

f. Efektiivsuse hindamisel tugineti hinnatava efektiivsusega (7 päeva) populatsioonil, kuhu kuulusid kõik sobivad randomiseeritud osalejad, kellele tehakse kõik randomiseeritud vaktsineerimised eelnevalt kindlaksmääratud perioodil ja kellel ei ole arsti hinnangul muid olulisi kõrvalekaldeid uuringuplaanist.

g. Antud tulemusnäitaja kogu jälgimisaeg 1000 inimaasta kohta kõigil uuritava tulemusnäitaja riskirühma kuuluvatel osalejatel. COVID-19 haigusjuhtude loendamise periood: 7 päeva pärast 2. annuse manustamist kuni jälgimisperioodi lõpuni.

Efektiivsus ja immunogeensus noorukitel vanuses 12...15 aastat – pärast 2 annust

Uuringu 2 esimeses analüüsis 12...15-aastastel (mis vastab järelkontrolli kestuse mediaanile > 2 kuud pärast 2. annust) noorukitel, kelle kohta puudusid tõendid varasema infektsiooni põdemise kohta, ei esinenud haigusjuhte 1005 vaktsiini saanud osalejal ning esines 16 juhtu 978 platseebot saanud osalejal. Efektiivsuse punkthinnang on 100% (95% usaldusvahemik 75,3; 100,0). Osalejatest, kelle kohta olid või puudusid tõendid varasema infektsiooni põdemise kohta, ei esinenud haigusjuhte 1119 vaktsiini saanud osalejal ning esines 18 juhtu 1110 platseebot saanud osalejal. Ka see näitab, et efektiivsuse punkthinnang on 100% (95% usaldusvahemik 78,1; 100,0).

Uuendatud efektiivsusanalüüsid viidi läbi täiendavate kinnitatud COVID-19 juhtudega, mis lisandusid pimendatud, platseebokontrolliga jälgimise ajal, mis vastab efektiivsuspopulatsioonis järelkontrolli kestusele kuni 6 kuud pärast 2. annust.

Uuringu 2 uuendatud efektiivsusanalüüsis 12...15-aastastel noorukitel, kelle kohta puudusid tõendid varasema infektsiooni põdemise kohta, ei esinenud haigusjuhte 1057 vaktsiini saanud osalejal ning esines 28 juhtu 1030 platseebot saanud osalejal. Perioodil, mil alfa-variant oli domineeriv tüvi, oli efektiivsuse punkthinnang 100% (95% usaldusvahemik 86,8; 100,0). Osalejatest, kelle kohta olid või puudusid tõendid varasema infektsiooni põdemise kohta, ei esinenud haigusjuhte 1119 vaktsiini saanud osalejal ning esines 30 juhtu 1109 platseebot saanud osalejal. Ka see näitab, et efektiivsuse punkthinnang on 100% (95% usaldusvahemik 87,5; 100,0).

Uuringus 2 analüüsiti SARS-CoV-2 neutraliseerivate antikehade tiitreid 1 kuu pärast 2. annust juhuslikult valitud osalejate alarühmas, kellel ei olnud seroloogilisi ega virooloogilisi tõendeid varasema SARS-CoV-2 infektsiooni kohta kuni 1 kuu pärast 2. annust, ning võrreldi 12...15-aastaste noorukite (n = 190) ravivastust 16...25-aastaste osalejate omaga (n = 170).

12...15-aastaste vanuserühma võrdluses 16...25-aastaste vanuserühmaga oli geomeetriliste keskmiste tiitrite (*geometric mean titres*, GMT) suhe 1,76 ja kahepoolne 95% CI 1,47...2,10. Seega, kuna geomeetrilise keskmise suhte [*geometric mean ratio*, GMR] kahepoolse 95% CI alumine piir oli > 0,67, täideti 1,5-kordne mittehalvemuse kriteerium.

Immunogeensus 18-aastastel ja vanematel osalejatel – pärast tõhustusannust

Comirnaty tõhustusannuse efektiivsus põhines SARS-CoV-2 vastaste 50% neutraliseerivate antikehade tiitrite (NT50) hindamisel (USA_WA1/2020) uuringus 2. Selles uuringus manustati tõhustusannus 5...8 kuud (mediaan 7 kuud) pärast teist annust. Uuringus 2, kus võrreldi 1 kuu pärast tõhustusannust ja 1 kuu pärast esmast vaktsineerimisskeemi saadud NT50 analüüsiandmeid 18...55-aastastel isikutel, kelle kohta puudusid seroloogilised või virooloogilised tõendid varasema SARS-CoV-2 infektsiooni kohta kuni 1 kuu pärast tõhustusannust, olid andmed näidanud mittehalvemust nii geomeetrilise keskmise suhte (*geometric mean ratio*, GMR) kui ka seroloogilise reaktsiooni määrade erinevuse osas. Seroloogilise vastuse saavutanuteks loeti need, kes saavutasid $NT50 \geq 4$ -kordse suurenemise võrreldes uuringueelsete näitajatega (enne esmast vaktsineerimisskeemi). Need analüüsid on kokku võetud tabelis 7.

Tabel 7. SARS-CoV-2 neutraliseerimise analüüs – NT50 (tiiter)[†] (SARS-CoV-2 USA_WA1/2020) – 1 kuu pärast tõhusust ja 1 kuu pärast esmast vaksineerimisskeemi kogutud GMT ja seroloogilise vastuse andmete võrdlus – osalejad vanuses 18...55 aastat, kelle kohta puudusid tõendid infektsiooni põdemise kohta kuni 1 kuu pärast tõhusust saamist* – tõhusust osas hinnatava immunogeensusega populatsioon[±]

Analüüs	n	1 kuu pärast tõhusust (95% CI)	1 kuu pärast esmast vaksineerimisskeemi (95% CI)	1 kuu pärast tõhusust – 1 kuu pärast esmast vaksineerimisskeemi (97,5% CI)	Mittehalvemuse eesmärk saavutatud (jah/ei)
50% neutraliseeriva tiitri geomeetriline keskmine (GMT)^b	212 ^a	2466,0 ^b (2202,6; 2760,8)	755,7 ^b (663,1; 861,2)	3,26 ^c (2,76; 3,86)	Jah ^d
Seroloogilise vastuse määr (%) 50% neutraliseeriva tiitri korral^f	200 ^e	199 ^f 99,5% (97,2%; 100,0%)	190 ^f 95,0% (91,0%; 97,6%)	4,5% ^g (1,0%; 7,9% ^h)	Jah ⁱ

Lühendid: CI = usaldusvahemik (*confidence interval*); GMR = geomeetrilise keskmise suhe (*geometric mean ratio*); GMT = geomeetrilise keskmise tiiter (*geometric mean titer*); LLOQ = kvantifitseerimise alampiir (*lower limit of quantitation*); N-binding = SARS-CoV-2 nukleoproteiini siduv; NAAT = nukleiinhappe amplifikatsiooni meetod (*nucleic acid amplification test*); NT50 = 50% neutraliseeriv tiiter; SARS-CoV-2 = raskekujulise ägeda respiratoorse sündroomiga koroonaviirus-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*).

[†] SARS-CoV-2 NT50 määramiseks kasutati SARS-CoV-2 mNeonGreeni viiruse mikroneutraliseerimise analüüsi. Analüüsis kasutatakse USA_WA1/2020 tüvest pärinevat fluorestseeruvat reporterviirust ja viiruse neutraliseerimise kinnitamiseks kasutatakse Vero rakukultuuri. Näidis-NT50 määratletakse kui vastastikune seerumilahendus, mille korral 50% viirusest neutraliseeritakse.

* Analüüsiti osalejaid, kelle kohta puudusid seroloogilised ja viroloogilised tõendid (kuni 1 kuu pärast Comirnaty tõhusust saamist) SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta (st N-siduvate antikehade analüüs [seerumis] oli negatiivne ning SARS-CoV-2 ninakaapega tuvastamatu) ning kelle ninakaape uuringutulemused olid negatiivsed igal plaanivälisel visiidil kuni 1 kuu pärast tõhusust saamist.

[±] Kõigil tingimustele vastavatel osajatel, kes olid saanud 2 annust Comirnaty't (vastavalt esmasele randomiseerimisele), kellele manustati 2. annus eelmääratletud ajavahemikus (19...42 päeva jooksul pärast 1. annuse saamist) ja kes said Comirnaty tõhusust, tuvastati pärast tõhusust vähemalt 1 kehtiv ja kindlaksmääratud immunogeensusnäitaja (sobivas ajavahemikus, st 28...42 päeva jooksul pärast tõhusust tehtud vereanalüüsi andmeil) ja neil ei olnud arsti hinnangul muid olulisi kõrvalekaldeid uuringuplaanist.

- n = osalejate arv, kellel on mõlemas proovivõtu ajapunktis tehtud, spetsiifilise ajavahemikku jäävate analüüside kehtivad ja kindlad tulemused.
- GMT-d ja kahepoolsed 95% usaldusvahemikud arutati tiitrite keskmise logaritmi ja vastavate usaldusvahemike astendamise (Student T jaotuse alusel). Analüüsitulemustele, mille väärtus jäi alla LLOQ, määrati väärtuseks $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- GMR-id ja kahepoolsed 97,5% usaldusvahemikud arutati analüüsi logaritmi keskmiste erinevuste ja vastavate usaldusvahemike astendamise (Student T jaotuse alusel).
- Mittehalvemuse kinnitatakse juhul, kui GMR-i kahepoolse 97,5% usaldusvahemiku alampiir on $> 0,67$ ja GMR-i punkthinnang on $\geq 0,80$.
- n = osalejate arv, kellel on uuringu alguses, 1 kuu pärast 2. annuse saamist ja 1 kuu pärast tõhusust saamist tehtud, spetsiifilise ajavahemikku jäävate analüüside kehtivad ja kindlad tulemused. Neid väärtuseid kasutatakse nimetajatena osakaalu arvutamisel.
- Osalejate arv, kellel oli antud analüüsile antud annuse / proovivõtu ajapunktis seroloogiline vastus. Täpne kahepoolne usaldusvahemik, mille arvutamiseks kasutati Clopperi-Pearsoni meetodit.
- Osakaalude erinevus, mille väljendamiseks kasutati protsenti (1 kuu pärast tõhusust – 1 kuu pärast 2. annust).
- Kohandatud kahepoolne usaldusvahemik (Waldi meetodil) osakaalude erinevuse väljatoomiseks, mille väljendamiseks kasutati protsenti.
- Mittehalvemuse kinnitatakse juhul, kui osakaalude erinevuse kahepoolse 97,5% usaldusvahemiku alampiir on $> -10\%$.

Vaktsiini suhteline efektiivsus ≥ 16 -aastastel osalejatel – pärast tõhustusannust

Platseebokontrolliga tõhustusannuse uuringu 4 efektiivsuse vaheanalüüsis, mis viidi läbi ligikaudu 10 000 uuringust 2 värvatud osalejaga vanuses ≥ 16 aastat, hinnati kinnitatud COVID-19 juhte, mis tekkisid vähemalt 7 päeva pärast tõhustusannuse manustamist kuni andmete kogumise lõppkuupäevani 5. oktoobril (tõhustusannuse järelkontrolli mediaan 2,5 kuud). Tõhustusannus manustati 5...13 kuud (mediaan 11 kuud) pärast teist annust. Hinnati esmase vaktsineerimisskeemi järgselt manustatud Comirnaty tõhustusannuse efektiivsust võrreldes platseeborühmas osalenutega, kellele tehti ainult esmane vaktsineerimisskeem.

Tabelis 8 on esitatud vaktsiini suhtelise efektiivsuse andmed ≥ 16 -aastastel osalejatel, kelle kohta puudusid tõendid varasema SARS-CoV-2 infektsiooni põdemise kohta. Vaktsiini suhteline efektiivsus patsientidel, kelle kohta olid või puudusid tõendid varasema SARS-CoV-2 infektsiooni põdemise kohta, oli 94,6% (95% usaldusvahemik 88,5...97,9%), mis sarnanes neil osalejatel täheldatule, kelle kohta puudusid tõendid varasema infektsiooni põdemise kohta. Seitse päeva pärast tõhustusannuse saamist täheldatud esmase COVID-19 juhtudest 7 tekkisid Comirnaty rühmas ja 124 platseeborühmas.

Tabel 8. Vaktsiini efektiivsus – COVID-19 esmakordne tekkimine alates 7. päevast pärast tõhustusannuse saamist – ≥ 16 -aastased osalejad, kelle kohta puudusid tõendid infektsiooni põdemise kohta – hinnatava efektiivsusega populatsioon

COVID-19 esmakordne tekkimine alates 7. päevast pärast tõhustusannuse saamist osalejatel, kelle kohta puudusid tõendid SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta*			
	Comirnaty N ^a = 4695 Juhud n1 ^b Jälgimisaeg ^c (n2 ^d)	Platseebo N ^a = 4671 Juhud n1 ^b Jälgimisaeg ^c (n2 ^d)	Vaktsiini suhteline efektiivsus ^e % (95% CI ^f)
COVID-19 esmakordne tekkimine alates 7. päevast pärast tõhustusannuse saamist	6 0,823 (4659)	123 0,792 (4614)	95,3 (89,5; 98,3)

Märkus. Haigusjuhud kinnitati pöördtranskriptsiooni-polümeraasi ahelreaktsiooniga (RT-PCR) ja vähemalt ühe COVID-19-ga kooskõlas oleva sümptomiga (sümptomid olid muu hulgas palavik, uus või süvenev kõha, uus või süvenev düspnoe, külmavärinad, uus või süvenev lihasevalu, uus maitse- või lõhnataju kaotus, valulik kõri, diarröa või oksendamise).

* Analüüsiti osalejaid, kelle kohta puudusid seroloogilised ja viroloogilised tõendid (enne 7 päeva möödumist tõhustusannuse saamisest) SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta (st N-siduvate antikehade analüüs [seerumis] oli 1. visiidil negatiivne ning SARS-CoV-2 1. visiidil ninakaapega tuvastamatu ning ninakaape uuringutulemused olid negatiivsed igal plaanivälisel visiidil enne 7 päeva möödumist tõhustusannuse manustamisest).

- N = konkreetses rühmas osalejate arv.
- n1 = tulemusnäitajate määratlusele vastavate osalejate arv.
- Antud tulemusnäitaja kogu jälgimisaeg 1000 inimaasta kohta kõigil uuritava tulemusnäitaja riskirühma kuuluvatel osalejatel. COVID-19 haigusjuhtude loendamise periood: 7 päeva pärast tõhustusannuse manustamist kuni jälgimisperioodi lõpuni.
- n2 = tulemusnäitaja riskirühma kuuluvate osalejate arv.
- Vaktsiini suhteline efektiivsus Comirnaty tõhustusannuse rühmas võrreldes platseeborühmaga (tõhustusannuseta).
- Vaktsiini suhtelise efektiivsuse kahepoolne usaldusvahemik (CI) tuletatakse Clopperi ja Pearsoni meetodil, mida kohandatakse jälgimisaja põhiselt.

Tõhustusannuse immunogeensus pärast esmast vaktsineerimist teise müügiluba omava COVID-19 vaktsiiniga

Comirnaty tõhustusannuse (30 mikrogrammi) efektiivsus isikutel, kelle esmane vaktsineerimisskeem oli lõpule viidud teise müügiluba omava COVID-19 vaktsiiniga (heteroloogne tõhustusannus), tuletatakse sõltumatu riikliku terviseinstituudi (National Institute of Health, NIH) I/II faasi avatud kliinilise uuringu (Ameerika Ühendriikides korraldatud uuring NCT04889209) immunogeensususe andmetest. Selles uuringus said täiskasvanud (vanuses 19...80 aastat), kelle esmane vaktsineerimisskeem Moderna 100 mikrogrammi kaheannuselise seeriaga (N = 51, keskmine vanus 54 \pm 17 aastat), Jansseni vaktsiini ühekordse annusega (N = 53, keskmine vanus 48 \pm 14 aastat) või Comirnaty 30 mikrogrammi kaheannuselise seeriaga (N = 50, keskmine vanus 50 \pm 18) oli lõpule viidud vähemalt 12 nädalat enne

uuringusse kaasamist ja kes ei teatanud SARS-CoV-2 infektsioonist, Comirnaty tõhususannuse (30 mikrogrammi). Comirnaty tõhususannus kutsus Jansseni, Moderna ja Comirnaty esmase vaktsineerimiskeemi järgselt esile neutraliseerivate antikehade tiitrite vastavalt 36-, 12- ja 20-kordse suurenemise.

Comirnaty heteroloogset tõhususannust hinnati ka mitmekeskuselises randomiseeritud, kontrollrühmaga II faasi uuringus CoV-BOOST (EudraCT 2021-002175-19), kus hinnati kolmanda tõhususannuse efektiivsust COVID-19 vastu. Uuringus osalenud 107 täiskasvanut (keskmine vanus 71 aastat, kvartiilidevaheline vahemik 54...77 aastat) randomiseeriti vähemalt 70 päeva pärast AstraZeneca COVID-19 vaktsiini kahe annuse saamist. Pärast AstraZeneca COVID-19 vaktsiini esmast seeriat suurenes pseudoviiruse (metsiktüüpi) neutraliseerivate antikehade tiitri (NT50) GMR-kordne muutus Comirnaty heteroloogse tõhususannuse korral (n = 95) 21,6 korda.

Immunogeensus > 55-aastastel osalejatel – pärast Comirnaty (30 mikrogrammi) tõhususannust (neljandat annust)

Uuringu 4 (alamuuring E) alarühma vaheanalüüsis manustati 305 üle 55-aastasele täiskasvanule, kes olid saanud kolm annust Comirnaty't, Comirnaty (30 mikrogrammi) tõhususannus (neljas annus) 5...12 kuud pärast 3. annuse saamist. Andmed immunogeensususe alarühma kohta vt tabel 7.

Immunogeensus 18...≤55-aastastel osalejatel pärast Comirnaty (30 mikrogrammi) tõhususannust (neljandat annust)

Alamuuringus D [uuringu 2 (III faas) ja uuringu 4 (III faas) alarühm] manustati 325 osalejale vanuses 18...≤55 aastat, kes olid saanud kolm annust Comirnaty't, Comirnaty (30 mikrogrammi) tõhususannus (neljas annus) 90...180 päeva pärast 3. annuse saamist. Andmed immunogeensususe alarühma kohta vt tabel 9.

Tabel 9. Immunogeensusandmete kokkuvõte nende uuringu C4591031 alamuuringus D (2. kohort, kogu laiendatud rühm) ja alamuuringus E (laiendatud kohort, immunogeensususe alarühm) osalejate kohta, kes said tõhususannusena Comirnaty 30 mikrogrammi – osalejad, kelle kohta puudusid tõendid infektsiooni põdemise kohta kuni 1 kuu pärast tõhususannuse saamist – hinnatava immunogeensususega populatsioon

GMT	Annus / proovivõtu ajapunkt ^a	Alamuuring D (18...≤55-aastased) Comirnaty 30 mikrogrammi		Alamuuring E (>55-aastased) Comirnaty 30 mikrogrammi	
		N ^b	GMT (95% CI ^d)	N ^b	GMT (95% CI ^d)
SARS-CoV-2 neutraliseerimise analüüs – Omicron BA.1 – NT50 (tiiter)	1 / enne vaktsineerimist	226	315,0 (269,0; 368,9)	167	67,5 (52,9; 86,3)
	1 / 1 kuu	228	1063,2 (935,8; 1207,9)	163	455,8 (365,9; 567,6)
SARS-CoV-2 neutraliseerimise analüüs – võrdlustüvi – NT50 (tiiter)	1 / enne vaktsineerimist	226	3999,0 (3529,5; 4531,0)	179	1389,1 (1142,1; 1689,5)
	1 / 1 kuu	227	12009,9 (10744,3; 13424,6)	182	5998,1 (5223,6; 6887,4)
Seroloogilise vastuse määr 1 kuu pärast 4. annust		N^c	n^e (%) (95% CI^f)	N^c	n^e (%) (95% CI^f)
SARS-CoV-2 neutraliseerimise analüüs – Omicron BA.1 – NT50 (tiiter)	1 / 1 kuu	226	91 (40,3%) (33,8; 47,0)	149	85 (57,0%) (48,7; 65,1)
SARS-CoV 2 neutraliseerimise analüüs – võrdlustüvi – NT50 (tiiter)	1 / 1 kuu	225	76 (33,8%) (27,6; 40,4)	179	88 (49,2%) (41,6; 56,7)

Lühendid: CI = usaldusvahemik (*confidence interval*); GMT = geomeetrilise keskmise tiiter (*geometric mean titer*); LLOQ = kvantifitseerimise alampiir (*lower limit of quantitation*); N-binding = SARS-CoV-2

nukleoproteiini siduv; NAAT = nukleiinhappe amplifikatsiooni meetod (*nucleic acid amplification test*); NT50 = 50% neutraliseeriv tiiter; SARS-CoV-2 = raskekujulise ägeda respiratoorse sündroomiga koroonaviirus-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*).

Märkus. Mediaanaeg Comirnaty 30 mikrogrammi 3. ja 4. annuse manustamise vahel on alamuuringu D 2. kohordis 4,0 kuud ja alamuuringu E laiendatud kohordis 6,3 kuud.

Märkus. Alamuuringu D kogu laiendatud rühm = 2. kohort, välja arvatud uuringueelne kontrollrühm (*sentinel group*); alamuuringu E immunogeensuse alarühm = 230 osalejast koosnev juhuslik valim igas vaktsiinirühmas, mis valiti laiendatud kohordist.

Märkus. Analüüsi osalejaid, kelle kohta puudusid seroloogilised ja virooloogilised tõendid (enne 1 kuu pärast uuringuvaktsiini manustamist võetud vereproovi) SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta (st N-siduvate antikehade analüüs [seerumis] oli negatiivne uuringuvaktsiini manustamise visiidil ja 1 kuu pärast uuringuvaktsiini manustamist toimunud visiidil ning ninakaape uuringutulemused olid negatiivsed uuringuvaktsiini manustamise visiidil ja igal plaanivälisel visiidil enne 1 kuu pärast uuringuvaktsiini manustamist võetud vereproovi) ja kes ei olnud varem COVID-19 põdenud.

Märkus. Seroloogiline vastus on määratletud kui ≥ 4 -kordne suurenemine võrreldes uuringueelsete näitajatega (enne uuringuvaktsiini manustamist). Kui uuringueelne näitaja on väiksem kui LLOQ, peetakse vaktsineerimisjärgset näitajat $\geq 4 \times$ LLOQ seroloogiliseks vastuseks.

- Uuringuplaaniga kindlaks määratud vereproovi võtmise ajad.
- N = osalejate arv, kellel on antud proovide võtmise ajapunktides konkreetse analüüsi kehtivad ja kindlad analüüsitulemused.
- N = osalejate arv, kellel on nii vaktsineerimiselsetes ajapunktides kui ka antud proovide võtmise ajapunktides konkreetse analüüsi kehtivad ja kindlad analüüsitulemused.
- GMT-d ja kahepoolsed 95% usaldusvahemikud arutati tiitrite keskmise logaritmi ja vastavate usaldusvahemike astendamise (Student T jaotuse alusel). Analüüsitulemustele, mille väärtus jäi alla LLOQ, määrati väärtuseks $0,5 \times$ LLOQ.
- n = nende osalejate arv, kellel oli antud analüüsile antud proovivõtu ajapunktis seroloogiline vastus.
- Täpne kahepoolne usaldusvahemik, mille arvutamiseks kasutati Clopperi-Pearsoni meetodit.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Comirnaty'ga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta COVID-19 ennetamises (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Ei kohaldata.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Korduvtoksilisuse, reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Üldine toksilisus

Rottidel, kellele manustati intramuskulaarselt Comirnaty't (inimesele mõeldud 3 täisannust üks kord nädalas, mille tagajärjel on kontsentratsioonid rottidel kehakaalu erinevuste tõttu suhteliselt suuremad), tekkisid süstekoha tursed ja erütem ning suurenes vere valgeliblede (sh basofiilide ja eosinofiilide) arv, mis on kooskõlas põletikulise ravivastusega; lisaks täheldati portaalhepatotsüütide vakuoliseerumist (ilma maksakahjustusteta). Kõik toimed olid pöörduvad.

Genotoksilisus/kartsinogeensus

Genotoksilisuse ega kartsinogeensuse uuringuid ei tehtud. Eeldatakse, et vaktsiini koostisosadel (lipiidid ja mRNA) ei ole genotoksilist potentsiaali.

Reproduktsioonitoksilisus

Reproduktsiooni- ja arengutoksilisust uuriti rottidega tehtud fertiilsuse ja arengutoksilisuse kombineeritud uuringus, kus emasetele rottidele manustati intramuskulaarselt Comirnaty't enne paaritumist ja tiinuse ajal (inimesele mõeldud 4 täisannust, mille tagajärjel on kontsentratsioonid rottidel

kehakaalu erinevuste tõttu suhteliselt suuremad; annused manustati ajavahemikus alates 21. päevast enne paaritumist kuni 20. tiinuspäevani). SARS-CoV-2 neutraliseerivad antikehareaktsioonid tekkisid nii emasloomadel (ajavahemikus alates enne paaritumist kuni uuringu lõpuni 21. postnataalsel päeval) kui ka loodetel ja järglastel. Vaktsiiniga seotud toimeid emasloomade viljakusele, tiinusele ega embrüofetaalsele/järglaste arengule ei olnud. Vaktsiini platsentabarjääri läbimise või piimaga eritumise kohta andmed puuduvad.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

((4-hüdroksübutüül)asaandiüül)bis(heksaan-6,1-diüül)bis(2-heksüüldekanoat) (ALC-0315)

2-[(polüetüleenglükool)-2000]-N,N-ditetradeetsüülatsietamiid (ALC-0159)

1,2-distearoüül-sn-glütsero-3-fosfokoliin (DSPC)

Kolesterool

Trometamool

Trometamoolvesinikkloriid

Sahharoos

Süstevesi

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal

Külmunud viaal

18 kuud säilitamisel temperatuuril -90 °C ... -60 °C .

Vaktsiin tarnitakse külmutatult temperatuuril -90 °C ... -60 °C . Külmutatud vaktsiini võib hoida pärast kättesaamist temperatuuril -90 °C ... -60 °C või 2 °C ... 8 °C .

Üheannuselised viaalid

Kui üheannuselisi viaale on säilitatud külmutatult temperatuuril -90 °C ... -60 °C , võib vaktsiini 10 viaaliga pakendid lasta üles sulada temperatuuril 2 °C ... 8 °C 2 tunni jooksul või üksikud viaalid lasta üles sulada toatemperatuuril (kuni 30 °C) kuni 30 minutit.

Mitmeannuselised viaalid

Kui mitmeannuselisi viaale on säilitatud külmutatult temperatuuril -90 °C ... -60 °C , võib vaktsiini 10 viaaliga pakendid lasta üles sulada temperatuuril 2 °C ... 8 °C 6 tunni jooksul või üksikud viaalid lasta üles sulada toatemperatuuril (kuni 30 °C) kuni 30 minutit.

Ülessulanud viaal

10 nädalat säilitamist ja transporti temperatuuril 2 °C ... 8 °C 18-kuulise kõlblikkusaja jooksul.

- Pärast vaktsiini võtmist temperatuurile 2 °C ... 8 °C tuleb märkida välispakendile uus kõlblikkusaeg ning selle möödumisel tuleb vaktsiin ära kasutada või hävitada. Algne kõlblikkusaeg tuleb läbi kriipsutada.
- Kui vaktsiini tarnitakse temperatuuril 2 °C ... 8 °C , tuleb seda hoida temperatuuril 2 °C ... 8 °C . Välispakendil olev kõlblikkusaeg peab olema uuendatud, et kajastada kõlblikkusaega külmkapis säilitamisel, ning algne kõlblikkusaeg peab olema läbi kriipsutatud.

Avamata viaale võib hoida enne kasutamist kuni 12 tundi temperatuuril 8 °C ... 30 °C .

Ülessulanud viaale võib käsitseda tavapärase valgustusega tubastes tingimustes.

Ülessulanud vaktsiini ei tohi uuesti külmutada.

Külmkapist väljavõetud vaktsiini käsitlemine erinevatel temperatuuridel

- Stabiilsusandmed näitavad, et ravim säilib avamata viaalis kuni 10 nädalat, kui seda hoitakse temperatuuril $-2\text{ °C}...2\text{ °C}$ 10-nädalase säilitusaja jooksul temperatuuril $2\text{ °C}...8\text{ °C}$.
- Stabiilsusandmed näitavad, et viaali võib hoida kuni 24 tundi temperatuuril $8\text{ °C}...30\text{ °C}$, sealhulgas kuni 12 tundi pärast korgi esmakordset läbistamist.

See teave on mõeldud tervishoiutöötajate juhendamiseks ainult ajutiste temperatuurikõikumiste korral.

Avatud viaal

Dispersiooni kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 12 tunni jooksul temperatuuril $2\text{ °C}...30\text{ °C}$, see hõlmab kuni 6 tunni pikkust transpordiaega. Kui pakendi avamise meetod ei välista mikrobioloogilise saastatuse ohtu, tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab kasutusaegse säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida sügavkülmas temperatuuril $-90\text{ °C}...-60\text{ °C}$.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Säilitamise ajal tuleb vähendada valguse ligipääsu ning kaitsta otsese päikesevalguse ja ultraviolettkiirguse eest.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi ülessulamist ja esmakordset avamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Comirnaty Omicron XBB.1.5 dispersioon tarnitakse 2 ml läbipaistvas viaalis (I tüüpi klaasist), mis on suletud punnkorgi (sünteesilisest broombutüülkummist) ja kinnitatud alumiiniumümbrisega, millel on eemaldatav hall plastkate.

Üks üheannuseline viaal sisaldab ühte 0,3 ml annust, vt lõigud 4.2 ja 6.6.

Üks mitmeannuseline viaal (2,25 ml) sisaldab kuut 0,3 ml annust, vt lõigud 4.2 ja 6.6.

Üheannuselise viaali pakendi suurus: 10 viaali.

Mitmeannuselise viaali pakendi suurused: 10 viaali või 195 viaali.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kasutamiseelse käsitlemise juhend

Süstedispersiooni steriilsuse tagamiseks peab Comirnaty Omicron XBB.1.5 ettevalmistav tervishoiutöötaja järgima aseptika nõudeid.

- **Veenduge**, et viaalil oleks **hall plastkate** ja ravimi **nimetus oleks Comirnaty Omicron XBB.1.5 (30 mikrogrammi)/annuses** (12-aastased ja vanemad).
- Kui viaalil on muu ravimi nimetus, vt vastava ravimvormi ravimi omaduste kokkuvõtet.
- Kui viaale hoitakse külmutatuna, tuleb need enne kasutamist lasta üles sulada. Külmunud viaalid tuleb ülessulamiseks viia ruumi, mille temperatuur on $2\text{ °C}...8\text{ °C}$. Enne kasutamist tuleb veenduda, et viaalid oleks täielikult üles sulanud.
 - Üheannuselised viaalid: 10 viaaliga üheannuseliste viaalide pakendi ülessulamine võib võtta 2 tundi.
 - Mitmeannuselised viaalid: 10 viaaliga üheannuseliste viaalide pakendi ülessulamine võib võtta 6 tundi.
- Pärast viaalide võtmist temperatuurile $2\text{ °C}...8\text{ °C}$ tuleb uuendada karbil olevat kõlblikkusaega.

- Avamata viaale võib **hoida kuni 10 nädalat temperatuuril 2 °C...8 °C**, ületamata trükitud kõlblikkusaega (EXP).
- Teise võimalusena võib üksikuid külmutatud viaale lasta üles sulada 30 minuti jooksul temperatuuril kuni 30 °C.
- Enne kasutamist võib avamata viaale hoida kuni 12 tundi temperatuuril kuni 30 °C. Ülessulanud viaale võib käsitseda tavapärase valgustusega tubastes tingimustes.

0,3 ml annuste ettevalmistamine

- Segamiseks pöörake viaale enne kasutamist ettevaatlikult 10 korda ümber. Mitte loksutada.
- Enne segamist võib ülessulanud dispersioon sisaldada valgeid kuni valkjaid läbipaistmatuid amorfseid osakesi.
- Pärast segamist peab vaktsiin olema valge kuni valkjas, ilma nähtavate osakesteta dispersioon. Kui vaktsiinis on nähtavaid osakesi või kui selle värv on muutunud, ei tohi seda kasutada.
- Kontrollige, kas viaal on üheannuseline või mitmeannuseline ja järgige vastavaid alltoodud kasutusjuhiseid:
 - Üheannuselised viaalid
 - Tõmmake viaalist üks 0,3 ml annus vaktsiini.
 - Hävitage viaal ja järelejäänud vaktsiin.
 - Mitmeannuselised viaalid
 - Mitmeannuselised viaalid sisaldavad kuut 0,3 ml annust.
 - Järgides aseptika nõudeid puhastage viaali punnkork ühekordse antiseptilise tamponiga.
 - Tõmmake viaalist 0,3 ml Comirnaty Omicron XBB.1.5.

Kuu annuse väljatõmbamiseks ühest viaalist tuleb kasutada **väikese tühimahuga süstlaid ja/või nõelu**. Süstla ja nõela kombinatsiooni tühimaht ei tohi olla suurem kui 35 mikrolitrit. Standardsete süstalde ja nõelte kasutamise korral ei pruugi ühes viaalis olla kuuenda annuse väljatõmbamiseks piisavalt vaktsiini.

- Üks vaktsiiniannus peab olema 0,3 ml.
- Kui viaali jäänud vaktsiinist ei piisa täielikuks 0,3 ml annuseks, tuleb viaal ja järelejäänud vaktsiin hävitada.
- Märkige viaalile õige kuupäev/kellaaeg. Hävitage kasutamata vaktsiin 12 tunni möödumisel pärast esmast läbistamist.

Hävitamine

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

BioNTech Manufacturing GmbH
 An der Goldgrube 12
 55131 Mainz
 Saksamaa
 Telefon: +49 6131 9084-0
 Faks: +49 6131 9084-2121
 service@biontech.de

8. MÜÜGILOA NUMBRID

Üheannuselised viaalid

EU/1/20/1528/018

Mitmeannuselised viaalid

EU/1/20/1528/019

EU/1/20/1528/020

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 21. detsember 2020

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 10. oktoober 2022

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel:

<http://www.ema.europa.eu>.

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mikrogrammi/annuses süstedispersiooni kontsentraat
COVID-19 mRNA vaktsiin

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Ravim on mitmeannuselises oranži plastkattega viaalis ja seda tuleb enne kasutamist lahjendada.

Pärast lahjendamist sisaldab üks 1,3 ml viaal kümnet 0,2 ml annust, vt lõigud 4.2 ja 6.6.

Üks annus (0,2 ml) sisaldab 10 mikrogrammi rakstosinameraani, COVID-19 mRNA vaktsiini (modifitseeritud nukleosiidiga, lipiidsetes nanoosakestes).

Rakstosinameraan on üheahelaline 5'-cap struktuuriga informatsiooni-RNA (*messenger RNA*, mRNA), toodetud *in vitro* rakuvaba transkriptsiooni teel vastavat SARS-CoV-2 (Omicron XBB.1.5) viiruse ogavalku (S-valku) kodeerivalt matriits-DNA-lt.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstedispersiooni kontsentraat (steriilne kontsentraat).

Vaktsiin on valge kuni valkjas külmutatud dispersioon (pH 6,9...7,9).

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mikrogrammi/annuses süstedispersiooni kontsentraat on näidustatud 5...11-aastaste laste aktiivseks immuniseerimiseks, et ennetada SARS-CoV-2 poolt põhjustatud COVID-19.

Vaktsiini kasutamine peab toimuma kooskõlas ametlike juhenditega.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Lapsed vanuses 5...11 aastat (st 5 kuni < 12-aastased)

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mikrogrammi/annuses manustatakse pärast lahjendamist ühekordse 0,2 ml intramuskulaarse süstena lastele vanuses 5...11 aastat, olenemata sellest, kas vaktsineeritavat on eelnevalt COVID-19 vastu vaktsineeritud või mitte (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Isikutele, keda on eelnevalt COVID-19 vastu vaktsineeritud, tuleb Comirnaty Omicron XBB.1.5 manustada vähemalt 3 kuud pärast COVID-19 vaktsiini viimase annuse saamist.

Raske immuunpuudulikkusega 5-aastased ja vanemad lapsed

Isikutele, kellel on raske immuunpuudulikkus, võib manustada täiendavaid annuseid riiklike juhendite kohaselt (vt lõik 4.4).

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mikrogrammi/annuses võib kasutada ainult 5...11-aastastel lastel.

Lapsed

Kuuekuustele ja vanematele imikutele ning kuni 4-aastastele lastele on saadaval lastele mõeldud ravimvormid. Üksikasjad leiate teiste ravimvormide ravimi omaduste kokkuvõttest.

Vaktsiini ohutus ja efektiivsus imikutel vanuses < 6 kuud ei ole veel tõestatud.

Manustamisviis

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mikrogrammi/annuses süstedispersiooni kontsentrati tuleb manustada pärast lahjendamist intramuskulaarselt (vt lõik 6.6).

Pärast lahjendamist sisaldavad Comirnaty Omicron XBB.1.5 viaalid kümnet 0,2 ml vaktsiiniannust. Kümne annuse väljatõmbamiseks ühest viaalist tuleb kasutada väikese tühimahuga süstlaid ja/või nõelu. Süstla ja nõela kombinatsiooni tühimaht ei tohi olla suurem kui 35 mikrolitrit. Standardsete süstalde ja nõelte kasutamise korral ei pruugi ühes viaalis olla kümnenda annuse väljatõmbamiseks piisavalt vaktsiini. Järgmised nõuded kohalduvad olenemata süstla ja nõela tüübist:

- üks vaktsiiniannus peab olema 0,2 ml;
- kui viaali jäänud vaktsiinist ei piisa täielikuks 0,2 ml annuseks, tuleb viaal ja järelejäänud vaktsiin hävitada;
- annuse saamiseks ei tohi kokku koguda vaktsiini jääke erinevatest viaalidest.

Eelistatud süstekoht on õlavarre deltalihas.

Vaktsiini ei tohi süstida intravaskulaarselt, subkutaanselt ega intradermaalselt.

Vaktsiini ei tohi segada samas süstlas mitte ühegi teise vaktsiini ega ravimpreparaadiga.

Ettevaatusabinõud enne vaktsiini manustamist vt lõik 4.4.

Vaktsiini ülessulamise, käsitlemise ja hävitamise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Üldised soovitus

Ülitundlikkus ja anafülaksia

Teatatud on anafülaksia juhtudest. Vaktsiini manustamise järgselt tekkida võiva anafülaktilise reaktsiooni korral peab olema kiiresti kättesaadav asjakohane meditsiiniline abi ja järelevalve.

Vaktsineerituid tuleb pärast vaktsiini manustamist vähemalt 15 minutit hoolikalt jälgida. Neile, kellel tekkis pärast Comirnaty eelneva annuse manustamist anafülaksia, et tohi järgmist annust manustada.

Müokardiit ja perikardiit

Comirnaty'ga vaksineerimise järel esineb müokardiidi ja perikardiidi suurenenud risk. Need seisundid võivad tekkida juba mõne päeva jooksul pärast vaksineerimist ja on esinenud peamiselt 14 päeva jooksul pärast vaksineerimist. Neid on täheldatud sagedamini pärast teist vaksineerimist ja sagedamini noorematel meestel (vt lõik 4.8). Olemasolevad andmed näitavad, et enamik juhte paraneb. Mõnedel juhtudel oli vajalik intensiivravi ning on esinenud surmaga lõppenud juhte.

Tervishoiutöötajad peavad olema valvsad müokardiidi ja perikardiidi nähtude ja sümptomite suhtes. Vaksineeritavatele (sh lapsevanematele ja hooldajatele) tuleb selgitada, et nad pöörduksid otsekohe arsti poole, kui neil tekivad pärast vaksineerimist müokardiidile või perikardiidile viitavad sümptomid, näiteks (äge ja püsiv) rindkerevalu, raskendatud hingamine või südamepekslemine.

Tervishoiutöötajad peavad selle seisundi diagnoosimisel ja ravimisel järgima ravijuhendit ja/või konsulteerima spetsialistidega.

Ärevusega seotud reaktsioonid

Seoses vaksineerimisprotseduuriga võivad tekkida ärevusega seotud reaktsioonid, sh vasovagaalsed reaktsioonid (sünkoop), hüperventilatsioon või stressiga seotud reaktsioonid (nt pearinglus, palpitatsioonid, südame löögisageduse kiirenemine, vererõhu muutused, paresteesia, hüpesteesia ja higistamine). Stressiga seotud reaktsioonid on ajutised ja isemööduvad. Inimestel soovitatakse pöörduda vaksineerija poole ning paluda neil sümptomeid hinnata. Minestamise tagajärjel tekkida võivate vigastuste vältimiseks tuleb kindlasti tarvitusele võtta ettevaatusabinõud.

Kaasuvad haigused

Palavikuga kulgeva ägeda haigusega või ägeda infektsiooniga isikutel tuleb vaksineerimine edasi lükata. Kerge infektsiooni ja/või madala palaviku korral ei pea vaksineerimisega ootama.

Trombotsütopeenia ja hüübimishäired

Nagu teiste intramuskulaarsete süstete puhul, tuleb vaktsiini manustada ettevaatusega isikutele, kes saavad ravi antikoagulantidega või kellel on trombotsütopeenia või mis tahes hüübimishäire (nt hemofiilia), kuna neil isikutel võib pärast intramuskulaarset manustamist tekkida veritsus või verevalumid.

Immuunpuudulikkusega isikud

Immuunpuudulikkusega isikutel, sh immunosuppressantidega ravi saavatel isikutel ei ole vaktsiini efektiivsust ja ohutust hinnatud. Immuunpuudulikkusega isikutel võib Comirnaty Omicron XBB.1.5 olla vähem efektiivne.

Kaitse kestus

Vaktsiini pakutava kaitse kestus ei ole teada, kuna seda alles piiritletakse käimasolevate kliiniliste uuringutega.

Vaktsiini efektiivsuse piirangud

Nagu kõikide vaktsiinide puhul, ei pruugi ka Comirnaty Omicron XBB.1.5 olla efektiivne kõigil vaksineeritutel. Täieliku kaitse tekkimiseks pärast vaksineerimist võib kuluda kuni 7 päeva.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole uuritud.

Comirnaty Omicron XBB.1.5 manustamist koos teiste vaktsiinidega ei ole uuritud.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Comirnaty Omicron XBB.1.5 kasutamise kohta raseduse ajal andmed veel puuduvad.

Samas, suur hulk vaatlusandmeid rasedate kohta, keda vaktsineeriti algselt heakskiidetud Comirnaty vaktsiiniga raseduse teisel ja kolmandal trimestril, ei ole näidanud ebasoodsa lõpptulemusega raseduste sagenemist. Ehkki andmed raseduse lõpptulemuste kohta pärast vaktsineerimist esimesel trimestril on hetkel piiratud, ei ole täheldatud raseduse katkemise riski suurenemist. Loomkatsed ei näita otsest ega kaudset kahjulikku toimet rasedusele, embrüofetaalsele arengule, sünnitusele ega postnataalsele arengule (vt lõik 5.3). Teiste vaktsiinivariantide kohta saadaolevate andmete põhjal võib Comirnaty Omicron XBB.1.5 kasutada raseduse ajal.

Imetamine

Comirnaty Omicron XBB.1.5 kasutamise kohta imetamise ajal andmed veel puuduvad.

Samas, kuna vaktsiini süsteemne toime imetaval naisel on ebaoluline, siis toimet rinnaga toidetavale vastsündinule/imikule ei ole oodata. Pärast algselt heakskiidetud Comirnaty vaktsiiniga vaktsineerimist rinnaga toitvate naiste vaatlusandmed ei ole näidanud kõrvaltoimete riski rinnaga toidetavatele vastsündinutele/imikutele. Comirnaty Omicron XBB.1.5 võib kasutada imetamise ajal.

Fertiilsus

Loomkatsed ei näita otsest ega kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Comirnaty Omicron XBB.1.5 ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Samas võivad mõned lõigus 4.8 mainitud kõrvaltoimed ajutiselt mõjutada teie autojuhtimise või masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Comirnaty Omicron XBB.1.5 ohutusandmed on tuletatud eelnevate Comirnaty vaktsiinide ohutusandmetest.

Comirnaty

Lapsed vanuses 5...11 aastat (st 5 kuni < 12-aastased) – pärast 2 annust

Uuringu 3 manustati kokku 3109 lapsele vanuses 5...11 aastat vähemalt üks annus algselt heakskiidetud Comirnaty 10 µg vaktsiini ja kokku 1538 lapsele vanuses 5...11 aastat manustati platseebot. Uuringu 3 II/III faasi analüüsimise ajaks andmete kogumise lõppkuupäevaga 20. mai 2022 oli 2206 (1481 Comirnaty 10 µg rühmas ja 725 platseeborühmas) last jälgitud platseebokontrolliga, pimendatud jälgimisperiodil ≥ 4 kuud pärast teise annuse manustamist. Uuringu 3 ohutushindamine on käimas.

Comirnaty üldine ohutusprofiil 5...11-aastastel osalejatel sarnanes ≥ 16 -aastaste osalejate omaga. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed 5...11-aastastel lastel, kes said kaks annust, olid valu süstekohas (> 80%), väsimus (> 50%), peavalu (> 30%), punetus ja turse süstekohas (≥ 20), müalgia, külmavärinad ja diarröa (> 10%).

Lapsed vanuses 5...11 aastat (st 5 kuni < 12-aastased) – pärast tõhustusannust

Uuringu 3 alarühmas said kokku 401 last vanuses 5...11 aastat Comirnaty 10 µg tõhustusannuse vähemalt 5 kuud (vahemik 5...9 kuud) pärast esmase vaktsineerimisskeemi lõpetamist. Uuringu 3 II/III faasi alarühma analüüs põhineb kuni 22. märtsini 2022 kogutud andmetel (jälgimisaja mediaan 1,3 kuud).

Tõhustusannuse üldine ohutusprofiil oli sarnane esmase vaktsineerimiskeemi järgselt täheldatuga. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed lastel vanuses 5...11 aastat olid valu süstekohas (> 70%), väsimus (> 40%), peavalu (> 30%), müalgia, külmavärinad, punetus ja turse süstekohas (> 10%).

Noorukid vanuses 12...15 aastat – pärast 2 annust

Uuringu 2 pikaajalise ohutuskontrolli analüüsis osales 2260 noorukit (1131 Comirnaty rühmas ja 1129 platseebo rühmas) vanuses 12...15 aastat. Neist 1559 noorukit (786 Comirnaty rühmas ja 773 platseebo rühmas) on jälgitud ≥ 4 kuud pärast teise annuse manustamist.

Comirnaty üldine ohutusprofiil 12...15-aastastel noorukitel sarnanes ≥ 16 -aastaste osalejate omaga. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed 12...15-aastastel noorukitel, kes said 2 annust, olid valu süstekohas (> 90%), väsimus ja peavalu (> 70%), müalgia ja külmavärinad (> 40%), artralgia ja pürektsia (> 20%).

Osalejad vanuses ≥ 16 aastat – pärast 2 annust

Uuringus 2 manustati kokku 22 026 osalejale vanuses ≥ 16 aastat vähemalt 1 annus Comirnaty 30 μ g ja kokku 22 021 osalejale vanuses ≥ 16 aastat manustati platseebot (sh noorukid vanuses 16...17 aastat, kellest 138-le manustati vaktsiini ja 145-le platseebot). Kokku 20 519 osalejale vanuses ≥ 16 aastat manustati 2 annust Comirnaty't.

Uuringu 2 andmete analüüsimise ajaks (platseebokontrolliga pimendatud jälgimisperioodi (kuni osalejate pimemenetluse lõpetamise kuupäevadeni) andmete kogumise lõppkuupäev oli 13. märts 2021) oli ≥ 4 kuud pärast teise annuse manustamist kokku jälgitud 25 651 (58,2%) osalejat (13 031 Comirnaty rühmas ja 12 620 platseeborühmas) vanuses ≥ 16 aastat. Hinnati kokku 15 111 (7704 Comirnaty rühmas ja 7407 platseeborühmas) 16...55-aastast osalejat ja kokku 10 540 (5327 Comirnaty rühmas ja 5213 platseeborühmas) ≥ 56 -aastast osalejat.

Kõige sagedasemad kõrvaltoimed 16-aastastel ja vanematel osalejatel, kes said 2 annust, olid valu süstekohas (> 80%), väsimus (> 60%), peavalu (> 50%), müalgia (> 40%), külmavärinad (> 30%), artralgia (> 20%) ning pürektsia ja turse süstekohas (> 10%); kõrvaltoimed olid üldjuhul kerge või mõõduka intensiivsusega ja taandusid mõne päeva jooksul pärast vaktsineerimist. Kõrgema vanuse korral vähenes veidi kõrvaltoimete esinemissagedus.

Viiesaja neljakümne viie ≥ 16 -aastase, Comirnaty't saava, uuringueelselt SARS-CoV-2 suhtes seroposiitse osaleja ohutusprofiil sarnanes üldpopulatsiooni omaga.

Osalejad vanuses ≥ 12 aastat – pärast tõhustusannust

Uuringu 2 II/III faasi alarühmas osalejatele (306 täiskasvanut vanuses 18...55 aastat, kes olid saanud Comirnaty esmase 2-annuselise vaktsineerimiskeemi) manustati ligikaudu 6 kuud (vahemikus 4,8...8,0 kuud) pärast 2. annuse saamist Comirnaty tõhustusannus. Üldiselt oli tõhustusannuse saanud osalejate järelkontrolli mediaanne kestus 8,3 kuud (vahemikus 1,1...8,5 kuud) ja 301 osalejat jälgiti ≥ 6 kuud pärast tõhustusannuse saamist kuni andmete kogumise lõppkuupäevani (22. november 2021).

Tõhustusannuse üldine ohutusprofiil oli sarnane 2 annuse manustamise järgselt täheldatuga. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed 18...55-aastastel osalejatel olid valu süstekohas (> 80%), väsimus (> 60%), peavalu (> 40%), müalgia (> 30%), külmavärinad ja artralgia (> 20%).

Platseebokontrolliga tõhustusannuse uuringus 4 manustati uuringust 2 värvatud ≥ 16 -aastastele osalejatele vähemalt 6 kuud pärast Comirnaty teist annust Comirnaty tõhustusannus (5081 osalejat) või platseebo (5 044 osalejat). Üldiselt oli tõhustusannuse saanud osalejate järelkontrolli mediaanne kestus 2,8 kuud (vahemikus 0,3...7,5 kuud) pärast tõhustusannuse manustamist pimendatud, platseebokontrolliga järelkontrolli perioodil kuni andmete kogumise lõppkuupäevani (8. veebruar 2022). Neist 1281 osalejat (895 Comirnaty rühmas ja 386 platseeborühmas) jälgiti ≥ 4 kuud pärast Comirnaty tõhustusannuse saamist. Comirnaty uusi kõrvaltoimeid ei tuvastatud.

Uuringu 2 II/III faasi alarühmas osalejatele (825 noorukit vanuses 12...15 aastat, kes olid saanud Comirnaty esmase 2-annuselise vaktsineerimiskeemi) manustati ligikaudu 11,2 kuud (vahemikus 6,3...20,1 kuud) pärast 2. annuse saamist Comirnaty tõhustusannus. Üldiselt oli tõhustusannuse saanud

osalejate järelkontrolli mediaanne kestus 9,5 kuud (vahemikus 1,5...10,7 kuud) kuni andmete kogumise lõppkuupäevani (3. november 2022). Comirnaty uusi kõrvaltoimeid ei tuvastatud.

Tõhususannus pärast esmast vaktsineerimist teise müügiluba omava COVID-19 vaktsiiniga
Viies sõltumatus uuringus Comirnaty tõhususannuse kasutamise kohta isikutel, kelle esmane vaktsineerimisskeem oli lõpule viidud teise müügiluba omava COVID-19 vaktsiiniga (heteroloogne tõhususannus), uusi ohutusprobleeme ei tuvastatud (vt lõik 5.1).

Omikrontüve suhtes kohandatud Comirnaty

Lapsed vanuses 5...11 aastat (st 5 kuni < 12-aastased) – pärast tõhususannust (neljandat annust)
Uuringu 6 (III faas) alarühmas said 113 osalejat vanuses 5...11 aastat, kes olid eelnevalt saanud 3 Comirnaty annust, 2,6...8,5 kuud pärast 3. annuse saamist Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogrammi) tõhususannuse (neljanda annuse). Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tõhususannuse (neljanda annuse) saanud osalejate jälgimise mediaanaeg oli vähemalt 1,6 kuud.

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tõhususannuse (neljanda annuse) ohutusprofiil oli sarnane sellele, mida täheldati pärast 3 annust. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed osalejatel vanuses 5...11 aastat olid valu süstekohas (> 60%), väsimus (> 40%), peavalu (> 20%) ja müalgia (> 10%).

12-aastased ja vanemad osalejad – pärast Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tõhususannust (neljandat annust)

Uuringu 5 (II/III faas) alarühmas said 107 osalejat vanuses 12...17 aastat, 313 osalejat vanuses 18...55 aastat ja 306 osalejat vanuses 56 aastat ja vanemad, kes olid eelnevalt saanud 3 Comirnaty annust, 5,4...16,9 kuud pärast 3. annuse saamist Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 mikrogrammi) tõhususannuse (neljanda annuse). Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tõhususannuse (neljanda annuse) saanud osalejate jälgimise mediaanaeg oli vähemalt 1,5 kuud.

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tõhususannuse (neljanda annuse) ohutusprofiil oli sarnane sellele, mida täheldati pärast 3 annust. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed 12-aastastel ja vanematel osalejatel olid valu süstekohas (> 60%), väsimus (> 50%), peavalu (> 40%), müalgia (> 20%), külmavärinad (> 10%) ja artralgia (> 10%).

Comirnaty ja Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 kliinilistes uuringutes ja Comirnaty turuletulekujärgsete kogemuste käigus \geq 5-aastastel isikutel täheldatud kõrvaltoimete tabel

Kliiniliste uuringute käigus täheldatud kõrvaltoimed on loetletud allpool, vastavalt järgmistele esinemissageduse kategooriatele: väga sage (\geq 1/10); sage (\geq 1/100 kuni < 1/10); aeg-ajalt (\geq 1/1000 kuni < 1/100); harv (\geq 1/10 000 kuni < 1/1000); väga harv (< 1/10 000), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 1. Comirnaty ja Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 kliiniliste uuringute ja Comirnaty turuletulekujärgsete kogemuste käigus \geq 5-aastastel isikutel esinenud kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoimed
Vere ja lümfisüsteemi häired	Sage	Lümphadenopaatia ^a
Immuunsüsteemi häired	Aeg-ajalt	Ülitundlikkus-reaktsioonid (nt lööve, sügelus, urtikaaria ^b , angioödeem ^b)
	Teadmata	Anafülaksia
Ainevahetus- ja toitumishäired	Aeg-ajalt	Söögiisu vähenemine
Psühhiaatrilised häired	Aeg-ajalt	Unetus
Närvisüsteemi häired	Väga sage	Peavalu
	Aeg-ajalt	Pearinglus ^d , letargia
	Harv	Äge perifeerne näonärvihaigus ^c
	Teadmata	Paresteesia ^d , hüpesteesia ^d
Südame häired	Väga harv	Müokardiit ^d , perikardiit ^d
Seedetrakti häired	Väga sage	Kõhulahtisus ^d
	Sage	Iiveldus, oksendamine ^d
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Aeg-ajalt	Hüperhidroos, öine higistamine

	Teadmata	Multiformne erüteem ^d
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Väga sage	Artralgia, müalgia
	Aeg-ajalt	Valu jäsemetes ^c
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Teadmata	Vererohke menstruatsioon ⁱ
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage	Valu süstekohas, väsimus, külmavärinad, pürekia ^f , turse süstekohas
	Sage	Punetus süstekohas ^h
	Aeg-ajalt	Asteenia, halb enesetunne, sügelus süstekohas
	Teadmata	Vaktsineeritud jäseme ulatuslik turse ^d , näo turse ^g

- 5-aastastel ja vanematel osalejatel teatati lümfadenopaatiastast sagedamini pärast tõhustusannust ($\leq 2,8\%$) kui pärast esmase vaktsineerimisskeemi annuseid ($\leq 0,9\%$).
- Urtikaaria ja angioödeemi esinemissagedus oli harv.
- Kliinilise uuringu ohutusalase jälgimisperioodi jooksul seisuga 14. november 2020 teatas neli osalejat COVID-19 mRNA vaktsiini rühmas ägedast perifeerselt näonärvihalvatusest. Näonärvihalvatus tekkis 37. päeval pärast 1. annuse saamist (osaleja ei saanud 2. annust) ning 3., 9. ja 48. päeval pärast 2. annuse saamist. Platseeborühmas ägeda perifeerse näonärvihalvatuse (ehk paralüüsi) juhtudest ei teatatud.
- Kõrvaltoime tuvastati turuletulekujärgselt.
- Kohaldub vaktsineeritud käsivarrele.
- Teise annuse manustamise järgselt oli pürekia esinemissagedus suurem kui pärast esimese annuse manustamist.
- Müügiloa andmise järel on teatatud näo tursesest vaktsiini saanud isikutel, kellel on anamneesis dermatoloogiliste täiteainete süsted.
- Lastel vanuses 5...11 aastat esines süstekoha punetust sagedamini (väga sage).
- Enamik juhte näis olevat kerged ja ajutised.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Müokardiit ja perikardiit

Müokardiidi suurenenud risk pärast Comirnaty'ga vaktsineerimist on suurim noorematel meestel (vt lõik 4.4).

Kahes suures Euroopa farmakoepidemioloogilises uuringus hinnati pärast Comirnaty teist annust täiendavat riski noorematel meestel. Ühes uuringus tõendati, et 7 päeva pärast teist annust esines 12...29-aastastel meestel ligikaudu 0,265 (95% usaldusvahemik: 0,255...0,275) täiendavat müokardiidijuhtu 10 000 isiku kohta võrreldes isikutega, kes ei saanud vaktsiini. Teises uuringus esines 16...24-aastastel meestel 28 päeva pärast teist annust 0,56 (95% usaldusvahemik: 0,37...0,74) täiendavat müokardiidijuhtu 10 000 isiku kohta võrreldes isikutega, kes ei saanud vaktsiini.

Piiratud andmed näitavad, et müokardiidi ja perikardiidi tekkerisk pärast Comirnaty'ga vaktsineerimist näib lastel vanuses 5...11 aastat olevat väiksem kui 12...17-aastastel.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu ja lisada partii number, kui see on saadaval.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise andmed on saadaval kliinilises uuringus osalenud 52 uuritava kohta, kellele manustati lahendusvea tõttu 58 mikrogrammi Comirnaty't. Vaktsiini saajad ei teatanud reaktogeensuse ega kõrvaltoimete esinemissageduse suurenemisest.

Üleannustamise korral on soovitatav jälgida elulisi funktsioone ja vajaduse korral alustada sümptomaatilist ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: vaktsiinid, viraalsed vaktsiinid; ATC-kood: J07BN01

Toimemehhanism

Comirnaty sisaldab modifitseeritud nukleosiidiga mRNA-d, mis on pakitud lipiidsetesse nanoosakestesse, mille abil viiakse mittereplitseeruv RNA peremeesrakkudesse. Selle tulemusena käivitub SARS-CoV-2 S ogavalgu antigeeni transientne ekspressioon. mRNA kodeerib membraanseoselist täispikka ogavalgu S, mille kesksel heeliksil on kaks punktmutatsiooni. Nende kahe aminohappe mutatsioon proliiniks lukustab ogavalgu S antigeenselt eelistatud fusioonieelsesse struktuuri. Vaktsiin kutsus esile nii neutraliseerivate antikehade kui ka rakulise immuunvastuse tekke ogavalgu antigeeni vastu, mis võivad osaleda COVID-19 vastases kaitses.

Efektiivsus

Omikrontüve suhtes kohandatud Comirnaty

Immunogeensus lastel vanuses 5...11 aastat (st 5 kuni < 12-aastased) – pärast tõhustusannust (neljas annus)

Uuringu 6 alarühmas said 103 osalejat vanuses 5...11 aastat, kes olid eelnevalt saanud Comirnaty esmase 2-annuselise vaksineerimisskeemi ja tõhustusannuse, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tõhustusannuse (neljanda annuse). Tulemused hõlmavad immunogeensusu andmeid uuringu 3 võrdlusrühmast, kus osalenud 5...11-aastased uuritavad said 3 annust Comirnaty. 5...11-aastastest osalejatest, kes said neljanda annuse Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, ja 5...11-aastastest osalejatest, kes said kolmanda annuse Comirnaty't, vastavalt 57,3% ja 58,4% olid uuringueelselt SARS-CoV-2 suhtes seroposiitvused.

Üks kuu pärast Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tõhustusannuse (neljanda annuse) manustamist tekkinud immuunvastus kutsus esile üldiselt sarnased Omicron BA.4/BA.5-spetsiifilised neutraliseerivad tiitrid võrreldes tiitritega võrdlusrühmas, kus osalejad said 3 annust Comirnaty't. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 kutsus esile ka võrdlusrühma tiitritega sarnased võrdlustüvespetsiifilised tiitrid.

Vaktsiini immunogeensusu tulemused pärast tõhustusannuse manustamist 5...11-aastastele osalejatele on esitatud tabelis 2.

Tabel 2. Uuring 6 – geomeetrilise keskmise suhe ja geomeetrilised keskmised tiitrid – osalejad kelle kohta olid või puudusid tõendid infektsiooni varasema põdemise kohta – vanus 5...11 aastat – hinnatava immunogeensusega populatsioon

SARS-CoV-2 neutraliseerimise analüüs	Proovivõtu ajapunkt ^a	Vaktsiinirühm (nagu määratud/randomiseeritud)				
		Uuring 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5) 10 µg 4. annuse saamisel 1 kuu pärast 4. annust		Uuring 3 Comirnaty 10 µg 3. annuse saamisel 1 kuu pärast 3. annust		Uuring 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5)/Comirnaty 10 µg
		n ^b	GMT ^c (95% CI ^c)	n ^b	GMT ^c (95% CI ^c)	GMR ^d (95% CI ^d)
Omicron BA.4-5 – NT50 (tiiter) ^e	Enne vaktsineerimist	102	488,3 (361,9; 658,8)	112	248,3 (187,2; 329,5)	-
	1 kuu	102	2189,9 (1742,8; 2751,7)	113	1393,6 (1175,8; 1651,7)	1,12 (0,92; 1,37)
Võrdlustüvi – NT50 (tiiter) ^e	Enne vaktsineerimist	102	2904,0 (2372,6; 3554,5)	113	1323,1 (1055,71; 658,2)	-
	1 kuu	102	8245,9 (7108,9; 9564,9)	113	7235,1 (6331,5; 8267,8)	-

Lühendid: CI = usaldusvahemik (*confidence interval*); GMR = geomeetrilise keskmise suhe (*geometric mean ratio*); GMT = geomeetrilise keskmise tiiter (*geometric mean titre*); LLOQ = kvantifitseerimise alampiir (*lower limit of quantitation*); LS = vähimruut (*least square*); NT50 = 50% neutraliseeriv tiiter; SARS-CoV-2 = raskekujulise ägeda respiratoorse sündroomiga koroonaviirus-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*).

- Uuringuplaaniga kindlaks määratud vereproovi võtmise ajad.
- n = osalejate arv, kellele on antud proovide võtmise ajapunktides konkreetse analüüsi kehtivad ja kindlad analüüsitulemused.
- GMT-d ja kahepoolset 95% usaldusvahemikud arutati tiitrite keskmise logaritmi ja vastavate usaldusvahemike astendamise (Student T jaotuse alusel). Analüüsitulemustele, mille väärtus jäi alla LLOQ, määrati väärtuseks $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- GMR-id ja kahepoolset 95% usaldusvahemikud arutati LS-i keskmiste erinevuste ja vastavate usaldusvahemike astendamise, võttes aluseks logaritmiliselt teisendatud neutraliseerivate tiitrite analüüsi, kasutades uuringueelsel neutraliseerival tiitril (logaritmiline skaala) ja vaktsiinirühmal või vanuserühmal põhinevat lineaarset regressioonimudelit.
- SARS-CoV-2 NT50 määramiseks kasutati valideeritud 384 süvendiga analüüsiplatvormi (originaaltüvi [2020. aasta jaanuaris isoleeritud USA-WA1/2020] ja Omicron B.1.1.529 alamvariant BA.4/BA.5).

Immunogeensus 12-aastastel ja vanematel osalejatel – pärast tõhustusannust (neljandat annust)

Uuringu 5 alarühmas said 105 osalejat vanuses 12...17 aastat, 297 osalejat vanuses 18...55 aastat ja 286 osalejat vanuses 56 aastat ja vanemad, kes olid eelnevalt läbinud Comirnaty 2-annuselise esmase vaktsineerimisskeemi ja saanud tõhustusannuse, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tõhustusannuse (neljanda annuse). 12...17-aastastest, 18...55-aastastest ning 56-aastastest ja vanematest osalejatest vastavalt 75,2%, 71,7% ja 61,5% olid uuringueelselt SARS-- CoV--2 suhtes seropositiivsed.

Omicron BA.4-5 ja võrdlustüvede vastaste 50% neutraliseerivate antikehade tiitrite (NT50) analüüsiandmed 56-aastastel ja vanematel osalejatel, kes said uuringus 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tõhustusannuse (neljanda annuse), võrreldes uuringu 4 alarühmas osalejatega, kes said Comirnaty tõhustusannuse (neljanda annuse), näitasid omikrontüve BA.4-5 vastase reaktsiooni osas Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 paremust võrreldes Comirnaty'ga geomeetrilise keskmise suhte (*geometric mean ratio*, GMR) osas ja mittehalvemust seroloogilise vastuse määrade erinevuse osas ning võrdlustüve vastase immuunvastuse mittehalvemust GMR-i põhjal (tabel 3).

Omicron BA.4/BA.5 vastase NT50 analüüsiandmed 18...55-aastastel osalejatel võrreldes 56-aastaste ja vanemate osalejatega, kes said uuringus 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tõhustusannuse (neljanda annuse), näitasid 18...55-aastaste ja 56-aastaste ja vanemate osalejate võrdluses mittehalvemust nii GMR-i kui ka seroloogilise vastuse määrade erinevuse osas (tabel 3).

Uuringus hinnati ka Omicron BA.4-5 SARS-CoV-2 ja võrdlustüvede vastase NT50 sisaldust enne vaktsineerimist ja 1 kuu pärast vaktsineerimist osalejatel, kes said tõhustusannuse (neljanda annuse) (tabel 4).

Tabel 3. SARS-CoV-2 GMT-d (NT50) ja seroloogilise vastusega osalejate protsentuaalne erinevus 1 kuu pärast vaktsineerimisskeemi – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 uuringust 5 ja Comirnaty uuringu 4 alarühmast – osalejad kelle kohta olid või puudusid tõendid SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta – hinnatava immunogeensusega populatsioon

SARS-CoV-2 GMT-d (NT50) 1 kuu pärast vaktsineerimisskeemi								
SARS-CoV-2 neutraliseerimise analüüs	Uuring 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Uuringu 4 alarühm Comirnaty		Vanuserühmade võrdlus	Vaktsiini- rühmade võrdlus
	18...55-aastased		56-aastased ja vanemad		56-aastased ja vanemad		Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 18...55-aastased / ≥ 56-aastased	≥ 56-aastased Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5/ Comirnaty
	n ^a	GMT ^c (95% CI ^c)	n ^a	GMT ^b (95% CI ^b)	n ^a	GMT ^b (95% CI ^b)	GMR ^c (95% CI ^c)	GMR ^c (95% CI ^c)
Omicron BA.4-5 – NT50 (tiiter) ^d	297	4455,9 (3851,7; 5154,8)	284	4158,1 (3554,8; 4863,8)	282	938,9 (802,3; 1098,8)	0,98 (0,83; 1,16) ^e	2,91 (2,45; 3,44) ^f
Võrdlustüvi – NT50 (tiiter) ^d	-	-	286	16 250,1 (14 499,2; 18 212,4)	289	10 415,5 (9366,7; 11 581,8)	-	1,38 (1,22; 1,56) ^g
Seroloogilise vastusega osalejate osakaalude erinevus 1 kuu pärast vaktsineerimisskeemi								
SARS-CoV-2 neutraliseerimise analüüs	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Uuringu 4 alarühm Comirnaty		Vanuserühmade võrdlus	Vaktsiini- rühmade võrdlus ≥ 56-aastased
	18...55-aastased		56-aastased ja vanemad		56-aastased ja vanemad		Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 18...55-aastased / ≥ 56-aastased	Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5/ Comirnaty
	N ^h	n ⁱ (%) (95% CI ^k)	N ^h	n ⁱ (%) (95% CI ^k)	N ^h	n ⁱ (%) (95% CI ^l)	Erinevus ^k (95% CI ^l)	Erinevus ^k (95% CI ^l)
Omicron BA.4-5 – NT50 (tiiter) ^d	294	180 (61,2) (55,4; 66,8)	282	188 (66,7) (60,8; 72,1)	273	127 (46,5) (40,5; 52,6)	-3,03 (-9,68; 3,63) ^m	26,77 (19,59; 33,95) ⁿ

Lühendid: CI = usaldusvahemik (*confidence interval*); GMR = geomeetrilise keskmise suhe (*geometric mean ratio*); GMT = geomeetrilise keskmise tiiter (*geometric mean titre*); LLOQ = kvantifitseerimise alampiir (*lower limit of quantitation*); LS = vähimruut (*least square*); NT50 = 50% neutraliseeriv tiiter; SARS-CoV-2 = raskekujulise ägeda respiratoorse sündroomiga koroonaviirus-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*).

Märkus. Seroloogiline vastus on määratletud kui ≥ 4-kordne suurenemine võrreldes uuringueelsete näitajatega. Kui uuringueelne näitaja on väiksem kui LLOQ, peetakse vaktsineerimisjärgset analüüsitulemust ≥ 4 × LLOQ seroloogiliseks vastuseks.

a. n = osalejate arv, kellel on antud proovide võtmise ajapunktides konkreetse analüüsi kehtivad ja kindlad analüüsitulemused.

- b. GMT-d ja kahepoolsed 95% usaldusvahemikud arvatati tiitrite keskmise logaritmi ja vastavate usaldusvahemike astendamise (Student T jaotuse alusel). Analüüsitulemustele, mille väärtus jäi alla LLOQ, määrati väärtuseks $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- c. GMR-id ja kahepoolsed 95% usaldusvahemikud arvatati LS-i keskmiste erinevuste ja vastavate usaldusvahemike astendamise, võttes aluseks logaritmiliselt teisendatud neutraliseerivate tiitrite analüüsi, kasutades uuringueelset neutraliseerivat tiitrit (logaritmiline skaala) ja vaktsiinirühmal või vanuserühmal põhinevat lineaarset regressioonimudelit.
- d. SARS-CoV-2 NT50 määramiseks kasutati valideeritud 384 süvendiga analüüsiplatvormi (originaaltüvi [2020. aasta jaanuaris isoleeritud USA-WA1/2020] ja Omicron B.1.1.529 alamvariant BA.4/BA.5).
- e. Mittehalvumus kinnitatakse juhul, kui GMR-i kahepoolse 95% usaldusvahemiku alampiir on $> 0,67$.
- f. Paremus kinnitatakse juhul, kui GMR-i kahepoolse 95% usaldusvahemiku alampiir on > 1 .
- g. Mittehalvumus kinnitatakse juhul, kui GMR-i kahepoolse 95% usaldusvahemiku alampiir on $> 0,67$ ja GMR-i punkthinnang on $\geq 0,8$.
- h. N = osalejate arv, kellel on nii vaktsineerimiseelses ajapunktis kui ka antud proovivõtu ajapunktis tehtud spetsiifiliste analüüside kehtivad ja kindlaksmääratud tulemused. Seda väärtust kasutatakse nimetajana osakaalu arvutamisel.
- f. n = osalejate arv, kellel oli antud analüüsile antud proovivõtu ajapunktis seroloogiline vastus.
- j. Täpne kahepoolne usaldusvahemik, mille arvutamiseks kasutati Clopperi-Pearsoni meetodit.
- k. Osakaalude erinevus, mille väljendamiseks kasutati protsenti.
- l. Miettineni ja Nurmineni meetodil põhinev kahepoolne usaldusvahemik stratifitseeritud osakaalude erinevuse väljatoomiseks uuringueelse neutraliseeriva tiitri kategooria järgi ($<$ mediaan, \geq mediaan). Uuringueelsete neutraliseerivate tiitrite mediaan arvatati kahe võrdlusrühma koond andmete põhjal.
- m. Mittehalvumus kinnitatakse juhul, kui seroloogilise vastusega osalejate osakaalude erinevuse kahepoolse 95% usaldusvahemiku alampiir on $> -10\%$.
- n. Mittehalvumus kinnitatakse juhul, kui seroloogilise vastusega osalejate osakaalude erinevuse kahepoolse 95% usaldusvahemiku alampiir on $> -5\%$.

Tabel 4. Geomeetrised keskmised tiitrid – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 uuringu 5 alarühmad uuringus 5 – enne ja 1 kuu pärast tõhusustannuse (neljanda annuse) manustamist – 12-aastased ja vanemad osalejad – kelle kohta olid või puudusid tõendid infektsiooni varasema põdemise kohta – hinnatava immunogeensusega populatsioon

SARS-CoV-2 neutraliseerimise analüüs	Proovivõtu ajapunkt ^a	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5					
		12...17-aastased		18...55-aastased		56-aastased ja vanemad	
		n ^b	GMT ^c (95% CI ^c)	n ^b	GMT ^c (95% CI ^c)	n ^b	GMT ^c (95% CI ^c)
Omicron BA.4-5 – NT50 (tiiter) ^d	Enne vaktsineerimist	104	1105,8 (835,1; 1464,3)	294	569,6 (471,4; 688,2)	284	458,2 (365,2; 574,8)
	1 kuu	105	8212,8 (6807,3; 9908,7)	297	4455,9 (3851,7; 5154,8)	284	4158,1 (3554,8; 4863,8)
Võrdlustüvi – NT50 (tiiter) ^d	Enne vaktsineerimist	105	6863,3 (5587,8; 8430,1)	296	4017,3 (3430,7; 4704,1)	284	3690,6 (3082,2; 4419,0)
	1 kuu	105	23 641,3 (20 473,1; 27 299,8)	296	16 323,3 (14 686,5; 18 142,6)	286	16 250,1 (14 686,5; 18 142,6)

Lühendid: CI = usaldusvahemik (*confidence interval*); GMT = geomeetriselise keskmise tiiter (*geometric mean titre*); LLOQ = kvantifitseerimise alampiir (*lower limit of quantitation*); NT50 = 50% neutraliseeriv tiiter; SARS-CoV-2 = raskekujulise ägeda respiratoorse sündroomiga koroonaviirus-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*).

- a. Uuringuplaaniga kindlaks määratud vereproovi võtmise ajad.
- b. n = osalejate arv, kellel on antud proovide võtmise ajapunktides konkreetse analüüsi jaoks kehtivad ja kindlad analüüsitulemused.
- c. GMT-d ja kahepoolsed 95% usaldusvahemikud arvatati tiitrite keskmise logaritmi ja vastavate usaldusvahemike astendamise (Student T jaotuse alusel). Analüüsitulemustele, mille väärtus jäi alla LLOQ, määrati väärtuseks $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- d. SARS-CoV-2 NT50 määramiseks kasutati valideeritud 384 süvendiga analüüsiplatvormi (originaaltüvi [2020. aasta jaanuaris isoleeritud USA-WA1/2020] ja Omicron B.1.1.529 alamvariant BA.4-5).

Comirnaty

Uuring 2 on mitmekeskuseline rahvusvaheline platseebokontrolliga, vaatlejale pimendatud, annust tuvastav, vaktsiinikanditaati valiv I/II/III faasi efektiivsusuuring osalejatel vanuses ≥ 12 aastat.

Randomiseerimine stratifitseeriti vanuse järgi: 12...15-aastased, 16...55-aastased või ≥ 56 -aastased, kusjuures vähemalt 40% osalejatest olid ≥ 56 -aastased. Uuringust jäeti välja immuunpuudulikkusega isikud ja COVID-19 eelneva kliinilise või mikrobioloogilise diagnoosiga isikud. Uuringusse kaasati isikud, kellel oli olemasolev stabiilne haigus (määratletud kui haigus, mis ei nõua uuringusse registreerimisele eelnenud 6 nädala jooksul ravi olulist muutmist ega haiglaravi haiguse süvenemise tõttu) ning ka teadaoleva stabiilse, inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV), C-hepatiidi viiruse (HCV) või B-hepatiidi viiruse (HVB) infektsiooniga isikud.

Efektiivsus osalejatel vanuses ≥ 16 aastat – pärast 2 annust

Uuringu 2 II/III faasis randomiseeriti 14. novembriks 2020 kogutud andmeil ligikaudu 44 000 osalejat võrdse suurusega rühmadesse saama 2 annust algselt heakskiidetud COVID-19 mRNA vaktsiini või platseebot. Efektiivsusanalüüsid hõlmasid osalejaid, kes said teise annuse vaktsiini 19...42 päeva jooksul pärast esimest vaksineerimist. Enamik (93,1%) vaksineeritud said teise annuse 19...23 päeva pärast 1. annust. Patsiente plaanitakse jälgida 24 kuud pärast 2. annuse manustamist ohutuse ja COVID-19 vastase efektiivsuse hindamiseks. Kliinilises uuringus osalejad pidid platseebo või COVID-19 mRNA vaktsiini saamiseks tagama, et gripivaktsiini manustamisele eelnev ja järgnev periood oleks vähemalt 14 päeva. Kliinilises uuringus osalejad pidid platseebo või COVID-19 mRNA vaktsiini saamiseks tagama, et enne uuringuandmete kogumise lõpetamist oleks vere-/plasmatoodete või immunoglobuliinide manustamisele eelnev ja järgnev periood vähemalt 60 päeva.

Esmase efektiivsuse tulemusnäitaja analüüsi populatsioon hõlmas 36 621 osalejat vanuses ≥ 12 aastat (18 242 COVID-19 mRNA vaktsiini rühmas ja 18 379 platseeborühmas), kellel ei tuvastatud tõendeid SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta 7 päeva jooksul pärast teise annuse manustamist. Lisaks hõlmas populatsioon 134 osalejat vanuses 16...17 aastat (66 COVID-19 mRNA vaktsiini rühmas ja 68 platseeborühmas) ning 1616 osalejat vanuses ≥ 75 aastat (804 COVID-19 mRNA vaktsiini rühmas ja 812 platseeborühmas).

Esmase efektiivsusanalüüsi ajaks oli osalejaid jälgitud sümptomaatilise COVID-19 suhtes COVID-19 mRNA rühmas kokku 2214 inimaastat ja platseeborühmas kokku 2222 inimaastat.

Raske COVID-19 tekkeriskiga osalejatel, sealhulgas neil, kellel oli üks või mitu kaasuvat haigust, mis suurendavad raske COVID-19 tekkeriski (nt astma, kehamassiindeks (KMI) ≥ 30 kg/m², krooniline kopsuhaigus, suhkurtõbi, hüpertensioon), ei olnud vaktsiini üldises efektiivsuses olulisi kliinilisi erinevusi.

Vaktsiini efektiivsusandmed on esitatud tabelis 5.

Tabel 5. Vaktsiini efektiivsus – COVID-19 esmakordne tekkimine alates 7. päevast pärast 2. annuse saamist, vanuserühmade kaupa – osalejatel puudusid infektsioonitunnused enne 7 päeva möödumist 2. annuse manustamisest – hinnatava efektiivsusega (7 päeva) populatsioon

COVID-19 esmakordne tekkimine alates 7. päevast pärast 2. annuse saamist osalejatel, kelle kohta puudusid tõendid SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta*			
Alarühm	COVID-19 mRNA vaktsiin N ^a = 18 198 Juhud n ^{1b} Jälgimisperioodi kestus ^c (n ^{2d})	Platseebo N ^a = 18 325 Juhud n ^{1b} Jälgimisperioodi kestus ^c (n ^{2d})	Vaktsiini efektiivsuse % (95% CI) ^e
Kõik osalejad	8 2,214 (17 411)	162 2,222 (17 511)	95,0 (90,0; 97,9)
16...64-aastased	7 1,706 (13 549)	143 1,710 (13 618)	95,1 (89,6; 98,1)
≥ 65-aastased	1 0,508 (3848)	19 0,511 (3880)	94,7 (66,7; 99,9)
65...74-aastased	1 0,406 (3074)	14 0,406 (3095)	92,9 (53,1; 99,8)
≥ 75-aastased	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1; 100,0)

Märkus. Haigusjuhud kinnitati pöördtranskriptsiooni-polümeraasi ahelreaktsiooniga (*Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction*, RT-PCR) ja vähemalt ühe COVID-19-ga kooskõlas oleva sümptomiga [*Haigusjuhu määratlus: (vähemalt üks järgmistest) palavik, uus või süvenev köha, uus või süvenev düspnoe, külmavärinad, uus või süvenev lihasevalu, uus maitse- või lõhnataju kaotus, valulik kõri, diarröa või oksendamise.]

* Analüüsiiti osalejaid, kelle kohta puudusid seroloogilised ja virooloogilised tõendid (7 päeva enne viimast annust) SARS-CoV-2 infektsiooni eelneva põdemise kohta (st N-siduvate antikehade analüüs [serumis] oli 1. visiidi negatiivne ning SARS-CoV-2 1. ja 2. visiidi nukleiinhappe amplifikatsiooni meetodil (*nucleic acid amplification tests*, NAAT) [ninakaabe] tuvastamatu ning kelle NAAT-i (ninakaape) uuringutulemused olid negatiivsed igal plaanivälisel visiidi 7 päeva enne 2. annuse manustamist.

- N = konkreetsetes rühmas osalejate arv.
- n¹ = tulemusnäitajate määratlusele vastavate osalejate arv.
- Antud tulemusnäitaja kogu jälgimisaeg 1000 inimaasta kohta kõigil uuritava tulemusnäitaja riskirühma kuuluvatel osalejatel. COVID-19 haigusjuhtude loendamise periood: 7 päeva pärast 2. annuse manustamist kuni jälgimisperioodi lõpuni.
- n² = tulemusnäitaja riskirühma kuuluvate osalejate arv.
- Vaktsiini efektiivsuse kahepoolne usaldusvahemik (CI) tuletatakse Clopperi ja Pearsoni meetodil, mida kohandatakse jälgimisaja põhised. CI-d kordsuse osas ei kohandatud.

COVID-19 mRNA vaktsiini efektiivsus COVID-19 esmakordse avaldumise ärahoidmisel 2. annuse manustamisest 7 päeva möödumisel 16-aastastel ja vanematel osalejatel, kelle kohta puudusid või esinesid tõendid SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta, oli platseeboga võrreldes 94,6% (95% usaldusvahemik 89,6...97,6%).

Lisaks näitasid esmase efektiivsuse tulemusnäitaja alarühmapõhised analüüsid, et efektiivsuse punkthinnangud olid sugude, etniliste rühmade ning raske COVID-19 suure tekkeriskiga seotud kaasuvate haigustega osalejate lõikes sarnased.

Uuendatud efektiivsusanalüüsid viidi läbi täiendavate kinnitatud COVID-19 juhtudega, mis lisandusid pimendatud, platseebokontrolliga järelkontrolli käigus (efektiivsuspopulatsioonis, kuni 6 kuud pärast teise annuse manustamist).

Vaktsiini uuendatud efektiivsusandmed on esitatud tabelis 6.

Tabel 6. Vaktsiini efektiivsus – COVID-19 esmakordne tekkimine alates 7. päevast pärast 2. annuse saamist, vanuserühmade kaupa – osalejad, kelle kohta puudusid tõendid SARS-CoV-2 infektsiooni* varasema põdemise kohta enne 7 päeva möödumist 2. annuse manustamisest – hinnatava efektiivsusega (7 päeva) populatsioon platseebokontrolliga jälgimisperioodi jooksul

Alarühm	COVID-19 mRNA vaktsiin N ^a = 20 998 Juhud n1 ^b Jälgimisperioodi kestus ^c (n2 ^d)	Platseebo N ^a = 21 096 Juhud n1 ^b Jälgimisperioodi kestus ^c (n2 ^d)	Vaktsiini efektiivsuse % (95% CI ^e)
Kõik osalejad ^f	77 6,247 (20 712)	850 6,003 (20 713)	91,3 (89,0; 93,2)
16...64-aastased	70 4,859 (15 519)	710 4,654 (15 515)	90,6 (87,9; 92,7)
65-aastased ja vanemad	7 1,233 (4192)	124 1,202 (4226)	94,5 (88,3; 97,8)
65...74-aastased	6 0,994 (3350)	98 0,966 (3379)	94,1 (86,6; 97,9)
75-aastased ja vanemad	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

Märkus. Haigusjuhud kinnitati pöördtranskriptsiooni-polümeraasi ahelreaktsiooniga (RT-PCR) ja vähemalt ühe COVID-19-ga kooskõlas oleva sümptomiga (sümptomid olid muu hulgas palavik, uus või süvenev köha, uus või süvenev düspnoe, külmavärinad, uus või süvenev lihasevalu, uus maitse- või lõhnataju kaotus, valulik kõri, diarröa või oksendamine).

* Analüüsiti osalejaid, kelle kohta puudusid tõendid SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta (st N-siduvate antikehade analüüs [seerumis] oli 1. visiidiil negatiivne ning SARS-CoV-2 1. ja 2. visiidiil ninakaapega tuvastamatu) ning kelle ninakaape uuringutulemused olid negatiivsed igal plaanivälisel visiidiil enne 7 päeva möödumist 2. annuse manustamisest.

- N = konkreetsetes rühmas osalejate arv.
- n1 = tulemusnäitajate määratlusele vastavate osalejate arv.
- Antud tulemusnäitaja kogu jälgimisaeg 1000 inimaasta kohta kõigil uuritava tulemusnäitaja riskirühma kuuluvatel osalejatel. COVID-19 haigusjuhtude loendamise periood: 7 päeva pärast 2. annuse manustamist kuni jälgimisperioodi lõpuni.
- n2 = tulemusnäitaja riskirühma kuuluvate osalejate arv.
- Vaktsiini efektiivsuse kahepoolne 95% usaldusvahemik (CI) tuletatakse Clopperi ja Pearsoni meetodil, mida kohandatakse jälgimisaja põhisedelt.
- Hõlmas kinnitatud juhte 12...15-aastastel osalejatel: 0 COVID-19 mRNA vaktsiini rühmas; 16 platseeborühmas.

Uuendatud efektiivsusanalüüsis oli COVID-19 mRNA vaktsiini efektiivsus COVID-19 esmakordse avaldumise ennetamisel (hinnatuna alates 7 päeva möödumisest 2. annuse manustamisest perioodil, mil Wuhan/metsiktüüpi ja alfa variandid olid domineerivad tüved) efektiivsuspopulatsioonis osalejatel, kelle kohta puudusid või esinesid tõendid SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta, platseeboga võrreldes 91,1% (95% CI 88,8...93,0%).

Lisaks näitasid alarühma uuendatud efektiivsusanalüüsid, et efektiivsuspunktide hinnangud olid sugude, etniliste rühmade ja geograafilise asukoha ning raske COVID-19 suure tekkeriskiga seotud kaasuvate haiguste ja rasvumusega osalejate lõikes sarnased.

Efektiivsus raske COVID-19 vastu

Teiseste efektiivsuse tulemusnäitajate uuendatud efektiivsusanalüüsid kinnitasid, et COVID-19 mRNA vaktsiin aitab ennetada rasket COVID-19.

13. märtsi 2021 seisuga kohaldub vaktsiini efektiivsus raske COVID-19 vastu ainult osalejatele, kes olid või ei olnud varem SARS-CoV-2 infektsiooni põdenud (tabel 7), kuna COVID-19 juhtude arv osalejatel, kellel ei olnud varasemat SARS-CoV-2 infektsiooni, oli sama mis osalejatel, kellel oli või ei olnud varasemat SARS-CoV-2 infektsiooni (nii COVID-19 mRNA vaktsiini kui ka platseeborühmas).

Tabel 7. Vaktsiini efektiivsus – raske COVID-19 esmakordne tekkimine platseebokontrolliga jälgimisperioodi jooksul osalejatel, kes olid või ei olnud varem SARS-CoV-2 infektsiooni põdenud (USA Toidu- ja Raviameti (FDA)* andmeil), pärast 1. annuse saamist või alates 7. päevast pärast 2. annuse saamist

	COVID-19 mRNA vaktsiin Juhud n1 ^a Jälgimisperioodi kestus (n2 ^b)	Platseebo Juhud n1 ^a Jälgimisperioodi kestus (n2 ^b)	Vaktsiini efektiivsuse % (95% CI ^c)
Pärast 1. annust ^d	1 8,439 ^e (22 505)	30 8,288 ^e (22 435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 päeva pärast 2. annust ^f	1 6,522 ^g (21 649)	21 6,404 ^g (21 730)	95,3 (70,9; 99,9)

Märkus. Haigusjuhud kinnitati pöördtranskriptsiooni-polümeraasi ahelreaktsiooniga (RT-PCR) ja vähemalt ühe COVID-19-ga kooskõlas oleva sümptomiga (sümptomid olid muu hulgas palavik, uus või süvenev köha, uus või süvenev düspnoe, külmavärinad, uus või süvenev lihasevalu, uus maitse- või lõhnataju kaotus, valulik kõri, diarröa või oksendamine).

* COVID-19 põhjustatud raske haigus on FDA määratluse kohaselt kinnitatud COVID-19 ja vähemalt üks järgmistest:

- puhkeseisundis esinevad kliinilised nähud, mis viitavad raskele süsteemsele haigusele (hingamissagedus ≥ 30 hingetõmmet minutis, südame löögisagedus ≥ 125 lööki minutis, hapnikuga küllastatus ruumiõhu tingimustes ja merepinna kõrgusel $\leq 93\%$ või arteriaalse vere hapniku osarõhu ja sissehingatud hapniku fraktsiooni suhe < 300 mmHg);
- hingamispuudulikkus [määratletud kui suures koguses hapniku, mitteinvasiivse ventilatsiooni, mehaanilise ventilatsiooni või kehavälise membraanoksügenatsiooni vajadus];
- tõendid šoki tekkimise kohta (süstoolne vererõhk < 90 mmHg, diastoolne vererõhk < 60 mmHg või vasopressorite kasutamise vajadus);
- oluline äge neeru-, maksa- või neuroloogiline funktsioonihäire;
- intensiivraviosakonda viimine;
- surm.

a. n1 = tulemusnäitajate määratlusele vastavate osalejate arv.

b. n2 = tulemusnäitaja riskirühma kuuluvate osalejate arv.

c. Vaktsiini efektiivsuse kahepoolne usaldusvahemik (CI) tuletatakse Clopperi ja Pearsoni meetodil, mida kohandatakse jälgimisaja põhisel.

d. Efektiivsust hinnati 1. annuse põhjal kogu (muudetud ravikavatsusega) efektiivsuspopulatsioonis, kuhu kuulusid kõik randomiseeritud osalejad, kes said vähemalt ühe annuse uuringuvaktsiini.

e. Antud tulemusnäitaja kogu jälgimisaeg 1000 inimaasta kohta kõigil uuritava tulemusnäitaja riskirühma kuuluvatel osalejatel. COVID-19 haigusjuhtude loendamise periood: pärast 1. annuse manustamist kuni jälgimisperioodi lõpuni.

f. Efektiivsuse hindamisel tugineti hinnatava efektiivsusega (7 päeva) populatsioonil, kuhu kuulusid kõik sobivad randomiseeritud osalejad, kellele tehakse kõik randomiseeritud vaktsineerimised eelnevalt kindlaksmääratud perioodil ja kellel ei ole arsti hinnangul muid olulisi kõrvalekaldeid uuringuplaanist.

g. Antud tulemusnäitaja kogu jälgimisaeg 1000 inimaasta kohta kõigil uuritava tulemusnäitaja riskirühma kuuluvatel osalejatel. COVID-19 haigusjuhtude loendamise periood: 7 päeva pärast 2. annuse manustamist kuni jälgimisperioodi lõpuni.

Efektiivsus ja immunogeensus noorukitel vanuses 12...15 aastat – pärast 2 annust

Uuringu 2 esimeses analüüsis (mis vastab järelkontrolli kestuse mediaanile > 2 kuud pärast 2. annust)

12...15-aastastel noorukitel, kelle kohta puudusid tõendid varasema infektsiooni põdemise kohta, ei esinenud haigusjuhte 1005 vaktsiini saanud osalejal ning esines 16 juhtu 978 platseebot saanud osalejal. Efektiivsuse punkthinnang on 100% (95% usaldusvahemik 75,3; 100,0). Osalejatest, kelle kohta olid või puudusid tõendid varasema infektsiooni põdemise kohta, ei esinenud haigusjuhte 1119 vaktsiini saanud osalejal ning esines 18 juhtu 1110 platseebot saanud osalejal. Ka see näitab, et efektiivsuse punkthinnang on 100% (95% usaldusvahemik 78,1; 100,0).

Uuendatud efektiivsusanalüüsid viidi läbi täiendavate kinnitatud COVID-19 juhtudega, mis lisandusid pimendatud, platseebokontrolliga jälgimise ajal, mis vastab efektiivsuspopulatsioonis järelkontrolli kestusele kuni 6 kuud pärast 2. annust.

Uuringu 2 uuendatud efektiivsusanalüüsis 12...15-aastastel noorukitel, kelle kohta puudusid tõendid varasema infektsiooni põdemise kohta, ei esinenud haigusjuhte 1057 vaktsiini saanud osalejal ning esines 28 juhtu 1030 platseebot saanud osalejal. Perioodil, mil alfa-variant oli domineeriv tüvi, oli efektiivsuse punkthinnang 100% (95% usaldusvahemik 86,8; 100,0). Osalejatest, kelle kohta olid või puudusid tõendid varasema infektsiooni põdemise kohta, ei esinenud haigusjuhte 1119 vaktsiini saanud osalejal ning esines 30 juhtu 1109 platseebot saanud osalejal. Ka see näitab, et efektiivsuse punkthinnang on 100% (95% usaldusvahemik 87,5; 100,0).

Uuringus 2 analüüsiti SARS-CoV-2 neutraliseerivate antikehade tiitreid 1 kuu pärast 2. annust juhuslikult valitud osalejate alarühmas, kellel ei olnud seroloogilisi ega virooloogilisi tõendeid varasema SARS-CoV-2 infektsiooni kohta kuni 1 kuu pärast 2. annust, ning võrreldi 12...15-aastaste noorukite (n = 190) ravivastust 16...25-aastaste osalejate omaga (n = 170).

12...15-aastaste vanuserühma võrdluses 16...25-aastaste vanuserühmaga oli geomeetriliste keskmiste tiitrite (*geometric mean titres*, GMT) suhe 1,76 ja kahepoolne 95% CI 1,47...2,10. Seega, kuna geomeetrilise keskmise suhte [*geometric mean ratio*, GMR] kahepoolse 95% CI alumine piir oli > 0,67, täideti 1,5-kordne mittehalvemuse kriteerium.

Efektiivsus ja immunogeensus lastel vanuses 5...11 aastat (st 5 kuni < 12-aastased) – pärast 2 annust
Uuring 3 on I/II/III faasi uuring, mis hõlmab avatud, vaktsiini annust tuvastavat osa (I faas) ning mitmekeskuselise rahvusvahelise randomiseeritud, platseebokontrolliga (füsioloogiline lahus), vaatlejale pimendatud, efektiivsust hindavat osa (II/III faas), kuhu on kaasatud osalejad vanuses 5...11 aastat. Enamik (94,4%) randomiseeritud, vaktsiini saanud lastest said teise annuse 19...23 päeva pärast 1. annust.

Esialgused vaktsiini efektiivsust kirjeldavad tulemused 5...11-aastastel lastel, kelle kohta puudusid tõendid SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta, on esitatud tabelis 8. COVID-19 juhtumeid ei täheldatud ei vaktsiinirühmas ega platseeborühmas osalejatel, kelle kohta olid tõendid SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta.

Tabel 8. Vaktsiini efektiivsus – COVID-19 esmakordne tekkimine 7 päeva jooksul pärast 2. annuse saamist: puudusid tõendid infektsiooni esinemise kohta enne 7 päeva möödumist 2. annuse manustamisest – II/III faas – lapsed vanuses 5...11 aastat, hinnatava efektiivsusega populatsioon

COVID-19 esmakordne tekkimine 7 päeva jooksul pärast 2. annuse saamist 5...11-aastastel lastel, kelle kohta puudusid tõendid SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta*			
	COVID-19 mRNA vaktsiin 10 µg/annus N ^a = 1305 Juhud n1 ^b Jälgimisperioodi kestus ^c (n2 ^d)	Platseebo N ^a = 663 Juhud n1 ^b Jälgimisperioodi kestus ^c (n2 ^d)	Vaktsiini efektiivsuse % (95% CI)
Lapsed vanuses 5...11 aastat	3 0,322 (1273)	16 0,159 (637)	90,7 (67,7; 98,3)

Märkus. Haigusjuhud kinnitati pöördtranskriptsiooni-polümeraasi ahelreaktsiooniga (RT-PCR) ja vähemalt tühe COVID-19-ga kooskõlas oleva sümptomiga (sümptomid olid muu hulgas palavik, uus või süvenev köha, uus või süvenev düspnoe, külmavärinad, uus või süvenev lihasevalu, uus maitse- või lõhnataju kaotus, valulik kõri, diarröa või oksendamine).

* Analüüsi osalejaid, kelle kohta puudusid tõendid SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta (st N-siduvate antikehade analüüs [seerumis] oli 1. visiidiil negatiivne ning SARS-CoV-2 1. ja 2. visiidiil ninakaapega tuvastamatu) ning kelle ninakaape uuringutulemused olid negatiivsed igal plaanivälisel visiidiil enne 7 päeva möödumist 2. annuse manustamisest.

- N = konkreetsetes rühmas osalejate arv.
- n1 = tulemusnäitajate määratlusele vastavate osalejate arv.
- Antud tulemusnäitaja kogu jälgimisaeg 1000 inimaasta kohta kõigil uuritava tulemusnäitaja riskirühma kuuluvatel osalejatel. COVID-19 haigusjuhtude loendamise periood: 7 päeva pärast 2. annuse manustamist kuni jälgimisperioodi lõpuni.
- n2 = tulemusnäitaja riskirühma kuuluvate osalejate arv.

Eelnevalt täpsustatud hüpoteesil põhinev efektiivsusanalüüs viidi läbi pimendatud, platseebokontrolliga jälgimisperioodi jooksul lisandunud täiendavate kinnitatud COVID-19 juhtudega, mis esindab efektiivsuspopulatsioonis kuni 6-kuulist perioodi pärast 2. annuse manustamist.

Uuringu 3 efektiivsusanalüüsis 5...11-aastastel lastel, kelle kohta puudusid tõendid infektsiooni varasema põdemise kohta, esines 10 juhtu 2703 vaktsiini saanud osalejal ning 42 juhtu 1348 platseebot saanud osalejal. Perioodil, mil delta-variant oli domineeriv tüvi, oli efektiivsuse punkthinnang 88,2% (95% usaldusvahemik 76,2; 94,7). Osalejatel, kelle kohta olid või puudusid tõendid infektsiooni varasema põdemise kohta, esines 12 juhtu 3018 vaktsiini saanud osalejal ning 42 juhtu 1511 platseebot saanud osalejal. Efektiivsuse punkthinnang on 85,7% (95% usaldusvahemik 72,4; 93,2).

Uuringus 3 näitas SARS-CoV-2 50% neutraliseerivate antikehade tiitrite (NT50) analüüs 1 kuu pärast 2. annuse manustamist juhuslikult valitud osalejate alarühmas, kus võrreldi 5...11-aastaseid lapsi (st 5 kuni < 12-aastased) uuringu 3 II/III faasis ja uuringu 2 II/III faasis osalenud 16...25-aastaseid uuritavaid, kelle kohta puudusid seroloogilised või virooloogilised tõendid SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta kuni 1 kuu pärast 2. annust, ning kes vastasid nii GMR-i kui ka seroloogiliste vastuste erinevuse osas etteantud immunogeensandmete ülekandmise kriteeriumidele. Seroloogilise vastuse saavutanuteks loeti need, kes saavutasid SARS-CoV-2 NT50 vähemalt 4-kordse suurenemise võrreldes uuringueelsete näitajatega (enne 1. annuse saamist).

SARS-CoV-2 NT50 GMR 1 kuu pärast 2. annust oli 5...11-aastastel lastel (st 5 kuni < 12-aastastel) võrreldes noorte täiskasvanutega vanuses 16...25 aastat 1,04 (kahepoolne 95% usaldusvahemik: 0,93; 1,18). Osalejate hulgas, kelle kohta puudusid tõendid SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta kuni 1 kuu pärast 2. annust, tekkis 99,2%-l 5...11-aastastest lastest ja 99,2%-l 16...25-aastastest osalejatest seroloogiline vastus 1 kuu pärast 2. annust. Seroloogilise vastusega osalejate osakaalu erinevus kahe vanuserühma vahel (lapsed – noored täiskasvanud) oli 0,0% (kahepoolne 95% usaldusvahemik: -2,0%; 2,2%). Need andmed on esitatud tabelis 9.

Tabel 9. 50% neutraliseerivate antikehade tiitri geomeetrilise keskmise suhte kokkuvõtte ja seroloogilise vastusega osalejate osakaalude erinevus – 5...11-aastaste laste võrdlus (uuring 3) 16...25-aastaste osalejatega (uuring 2) – osalejad, kelle kohta puudusid tõendid infektsiooni varasema põdemise kohta kuni 1 kuu pärast 2. annust – immunogeensusandmete ülekandmise alarühm – II/III faas – hinnatava immunogeensususega populatsioon

		COVID-19 mRNA vaktsiin		5...11 aastat/ 16...25 aastat	
		10 µg/annus 5...11 aastat N ^a = 264	30 µg/annus 16...25 aastat N ^a = 253		
	Ajapunkt ^b	GMT ^c (95% CI ^e)	GMT ^c (95% CI ^e)	GMR ^d (95% CI ^d)	Immunogeensus- andmete ülekandmise eesmärk saavutatud ^e (jah/ei)
50% neutraliseeriva tiitri geomeetiline keskmine^f (GMT^c)	1 kuu pärast 2. annust	1197,6 (1106,1; 1296,6)	1146,5 (1045,5; 1257,2)	1,04 (0,93; 1,18)	Jah
	Ajapunkt ^b	n ^g (%) (95% CI ^h)	n ^g (%) (95% CI ^h)	Erinevus % ⁱ (95% CI ^j)	Immunogeensus- andmete ülekandmise eesmärk saavutatud ^k (jah/ei)
Seroloogilise vastuse määr (%) 50% neutraliseeriva tiitri korral^f	1 kuu pärast 2. annust	262 (99,2) (97,3; 99,9)	251 (99,2) (97,2; 99,9)	0,0 (-2,0; 2,2)	Jah

Lühendid: CI = usaldusvahemik (*confidence interval*); GMR = geomeetrilise keskmise suhte (*geometric mean ratio*); GMT = geomeetrilise keskmise tiiter (*geometric mean titre*); LLOQ = kvantifitseerimise alampiir (*lower limit of quantitation*); NAAT = nukleiinhappe võimendusmeetod (*nucleic acid amplification test*); NT50 = 50% neutraliseeriv tiiter; SARS-CoV-2 = raskekujulise ägeda respiratoorse sündroomiga koroonaviirus-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*).

Märkus. Analüüsi osalejaid, kelle kohta puudusid seroloogilised ja virooloogilised tõendid (kuni 1 kuu pärast 2. annuse järgselt kogutud vereproovi) SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta (st N-siduvate antikehade analüüs [seerumis] oli 1. annuse visiidil ja 1 kuu pärast 2. annust negatiivne ning SARS-CoV-2 1. ja 2. annuse visiidil ninakaapega tuvastamatu ning kelle ninakaape uuringutulemused olid negatiivsed igal plaanivälisel visiidil kuni 1 kuu pärast 2. annuse järgselt kogutud vereproovi) ja kelle anamneesis ei olnud COVID-19.

Märkus. Seroloogiline vastus on määratletud kui NT50 ≥ 4-kordne suurenemine võrreldes uuringueelsete näitajatega (enne 1. annust). Kui uuringueelne näitaja on väiksem kui LLOQ, peetakse vaktsineerimisjärgset analüüsitulemust ≥ 4 × LLOQ seroloogiliseks vastuseks.

- N = osalejate arv, kellel on enne vaktsineerimist ja 1 kuu pärast 2. annust kehtivad ja kindlad analüüsitulemused. Need väärtused on ka nimetajad, mida kasutatakse seroloogilise vastuse määrade osakaalude arvutamisel.
- Uuringuplaaniga kindlaks määratud vereproovi võtmise ajad.
- GMT-d ja kahepoolsed 95% usaldusvahemikud arutati tiitrite keskmise logaritmi ja vastavate usaldusvahemike astendamise (Student T jaotuse alusel). Analüüsitulemustele, mille väärtus jäi alla LLOQ, määrati väärtuseks 0,5 × LLOQ.
- GMR-id ja kahepoolsed 95% usaldusvahemikud arutati tiitrite logaritmidest keskmiste erinevuste (vanus 5...11 aastat miinus vanus 16...25 aastat) ja vastavate usaldusvahemike astendamise (Student T jaotuse alusel).
- GMT-põhine immunogeensusandmete ülekandmine kinnitatakse juhul, kui GMR-i kahepoolse 95% usaldusvahemiku alampiir on > 0,67 ja GMR-i punkthinnang on ≥ 0,8.
- SARS-CoV-2 NT50 määramiseks kasutati SARS-CoV-2 mNeonGreeni viiruse mikroneutraliseerimise analüüsi. Analüüsis kasutatakse USA_WA1/2020 tüvest pärinevat fluorestseeruvat reporterviirust ja viiruse

neutraliseerimise kinnitamiseks kasutatakse Vero rakukultuuride monokihte. Näidis-NT50 määratletakse kui vastastikune seerumilahjendus, mille korral 50% viirusest neutraliseeritakse.

- g. n = osalejate arv, kellel tuvastati 1 kuu pärast 2. annust NT50 põhjal seroloogiline vastus.
- h. Täpne kahepoolne usaldusvahemik, mille arvutamiseks kasutati Clopperi-Pearsoni meetodit.
- i. Osakaalude erinevus, mille väljendamiseks kasutati protsenti (vanus 5...11 aastat miinus vanus 16...25 aastat).
- j. Kahepoolne usaldusvahemik (Miettineni ja Nurmineni meetodi põhjal) osakaalude erinevuse väljatoomiseks, mille väljendamiseks kasutati protsenti.
- k. Seroloogilise vastuse määrale tuginev immunogeensusandmete ülekandmine kinnitatakse juhul, kui seroloogilise vastuse erinevuse kahepoolse 95% usaldusvahemiku alampiir on suurem kui $-10,0\%$.

Immunogeensus lastel vanuses 5...11 aastat (st 5 kuni < 12-aastased) – pärast tõhustusannust
Uuringus 3 manustati Comirnaty tõhustusannus 401-le juhuslikult valitud osalejale. Tõhustussannuse efektiivsus lastel vanuses 5...11 aastat tuletatakse immunogeensususe põhjal. Immunogeensususe hindamiseks määrati SARS-CoV-2 võrdlustüve (USA_WA1/2020) NT50. Üks kuu pärast tõhustusannuse saamist näitasid NT50 analüüsid GMT-de olulist suurenemist 5...11-aastastel lastel, kelle kohta puudusid kuni 1 kuu pärast 2. annuse ja tõhustusannuse saamist seroloogilised ja virooloogilised tõendid varasema SARS-CoV-2 infektsiooni kohta. See analüüs on kokku võetud tabelis 10.

Tabel 10. Geomeetriliste keskmiste tiitrite kokkuvõte – NT50 – osalejad, kelle kohta puudusid tõendid varasema infektsiooni põdemise kohta – II/III faas – immunogeensususe alarühm – 5...11-aastased – hinnatava immunogeensususega populatsioon

	Proovivõtu ajapunkt ^a		
	1 kuu pärast tõhustusannust ($n^b = 67$)	1 kuu pärast 2. annust ($n^b = 96$)	1 kuu pärast tõhustusannust/ 1 kuu pärast 2. annust
Analüüs	GMT ^c (95% CI ^e)	GMT ^c (95% CI ^e)	GMR ^d (95% CI ^d)
SARS-CoV-2 neutraliseerimise analüüs – NT50 (tiiter)	2720,9 (2280,1; 3247,0)	1253,9 (1116,0; 1408,9)	2,17 (1,76; 2,68)

Lühendid: CI = usaldusvahemik (*confidence interval*); GMR = geomeetrilise keskmise suhe (*geometric mean ratio*); GMT = geomeetrilise keskmise tiiter (*geometric mean titre*); LLOQ = kvantifitseerimise alampiir (*lower limit of quantitation*); NT50 = 50% neutraliseeriv tiiter; SARS-CoV-2 = raskekujulise ägeda respiratoorse sündroomiga koroonaviirus-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*).

- a. Uuringuplaaniga kindlaks määratud vereproovi võtmise ajad.
- b. n = osalejate arv, kellel on antud annuse / proovide võtmise ajapunktides konkreetse analüüsi jaoks kehtivad ja kindlad analüüsitulemused.
- c. GMT-d ja kahepoolsed 95% usaldusvahemikud arvatati tiitrite keskmise logaritmi ja vastavate usaldusvahemike astendamise (Student T jaotuse alusel). Analüüsitulemustele, mille väärtus jäi alla LLOQ, määrati väärtuseks $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- d. GMR-id ja kahepoolsed 95% usaldusvahemikud arvatati tiitrite logaritmidest keskmiste erinevuste (1 kuu pärast tõhustusannust miinus 1 kuu pärast 2. annust) ja vastavate usaldusvahemike astendamise (Student T jaotuse alusel).

Lapsed

Euroopa Raviamet on peatanud kohustuse esitada Comirnaty'ga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta COVID-19 ennetamises (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Ei kohaldata.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Korduvtoksilisuse, reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Üldine toksilisus

Rottidel, kellele manustati intramuskulaarselt Comirnaty't (inimesele mõeldud 3 täisannust üks kord nädalas, mille tagajärjel on kontsentratsioonid rottidel kehakaalu erinevuste tõttu suhteliselt suuremad), tekkisid süstekoha tursed ja erütem ning suurenes vere valgeliblede (sh basofiilide ja eosinofiilide) arv, mis on kooskõlas põletikulise ravivastusega; lisaks täheldati portaalhepatotsüütide vakuoliseerumist (ilma maksakahjustusteta). Kõik toimed olid pöörduvad.

Genotoksilisus/kartsinogeensus

Genotoksilisuse ega kartsinogeensusu uuringuid ei tehtud. Eeldatakse, et vaktsiini koostisosadel (lipiidid ja mRNA) ei ole genotoksilist potentsiaali.

Reproduktsioonitoksilisus

Reproduktsiooni- ja arengutoksilisust uuriti rottidega tehtud fertiilsuse ja arengutoksilisuse kombineeritud uuringus, kus emasetele rottidele manustati intramuskulaarselt Comirnaty't enne paaritumist ja tiinuse ajal (inimesele mõeldud 4 täisannust, mille tagajärjel on kontsentratsioonid rottidel kehakaalu erinevuste tõttu suhteliselt suuremad; annused manustati ajavahemikus alates 21. päevast enne paaritumist kuni 20. tiinuspäevani). SARS-CoV-2 neutraliseerivad antikehareaktsioonid tekkisid nii emasloomadel (ajavahemikus alates enne paaritumist kuni uuringu lõpuni 21. postnataalsel päeval) kui ka loodetel ja järglastel. Vaktsiiniga seotud toimeid emasloomade viljakusele, tiinusele ega embrüofetaalsele/järglaste arengule ei olnud. Vaktsiini platsentabarjääri läbimise või piimaga eritumise kohta andmed puuduvad.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

((4-hüdroksübutüül)asaandiüül)bis(heksaan-6,1-diüül)bis(2-heksüüldekanoaat) (ALC-0315)

2-[(polüetüleenglükool)-2000]-N,N-ditetradetsüülatsietamiid (ALC-0159)

1,2-distearoüül-sn-glütsero-3-fosfokoliin (DSPC)

Kolesterool

Trometamool

Trometamoolvesinikkloriid

Sahharoos

Süstevesi

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata vial

Külmunud vial

18 kuud säilitamisel temperatuuril -90 °C ... -60 °C .

Vaktsiin tarnitakse külmutatult temperatuuril -90 °C ... -60 °C . Külmutatud vaktsiini võib hoida pärast kättesaamist temperatuuril -90 °C ... -60 °C või 2 °C ... 8 °C .

Kui vial on säilitatud külmutatult temperatuuril -90 °C ... -60 °C , võib vaktsiini 10 vialiga pakendid lasta üles sulada temperatuuril 2 °C ... 8 °C 4 tunni jooksul või üksikud vialid lasta üles sulada toatemperatuuril (kuni 30 °C) 30 minuti jooksul.

Ülessulanud viaal

10 nädalat säilitamist ja transportimist temperatuuril 2 °C...8 °C 18-kuulise külblikkusaja jooksul.

- Pärast vaktsiini võtmist temperatuurile 2 °C...8 °C tuleb uuendada väliskarbil olevat külblikkusaega ja vaktsiin tuleb enne selle möödumist ära kasutada või hävitada. Algne külblikkusaeg tuleb läbi kriipsutada.
- Kui vaktsiin tarnitakse temperatuuril 2 °C...8 °C, tuleb seda hoida temperatuuril 2 °C...8 °C. Veenduge, et välispakendil olev külblikkusaeg oleks uuendatud, et kajastada külblikkusaega külmpakis säilitamisel, ning et algne külblikkusaeg oleks läbi kriipsutatud.

Avamata viaale võib hoida enne kasutamist kuni 12 tundi temperatuuril 8 °C...30 °C.

Ülessulanud viaale võib käsitseda tavapärase valgustusega tubastes tingimustes.

Ülessulanud vaktsiini ei tohi uuesti külmutada.

Külmpakist väljavõetud vaktsiini käsitlemine erinevatel temperatuuridel

- Stabiilsusandmed näitavad, et ravim säilib avamata viaalis kuni 10 nädalat, kui seda hoitakse temperatuuril -2 °C...2 °C 10-nädalase säilitusaja jooksul temperatuuril 2 °C...8 °C.
- Stabiilsusandmed näitavad, et viaali võib hoida kuni 24 tundi temperatuuril 8 °C...30 °C, sealhulgas kuni 12 tundi pärast korgi esmakordset läbistamist.

See teave on mõeldud tervishoiutöötajate juhendamiseks ainult ajutiste temperatuurikõikumiste korral.

Lahjendatud ravim

Pärast lahjendamist naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega on dispersiooni kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus tõestatud 12 tunni jooksul temperatuuril 2 °C...30 °C, see hõlmab kuni 6 tunni pikkust transpordiaega. Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada, v.a juhud, mil lahjendamismeetod välistab mikrobioloogilise saastatuse riski. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab kasutusaegse säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida sügavkülmas temperatuuril -90 °C...-60 °C.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Säilitamise ajal tuleb vähendada valguse ligipääsu ning kaitsta otsese päikesevalguse ja ultraviolettkiirguse eest.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi ülessulamist ja lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

1,3 ml süstedispersiooni kontsentrati 2 ml läbipaistvas mitmeannuselises viaalis (I tüüpi klaasist), mis on suletud punnkorgi (sünteesilisest broombutüülkummist) ja kinnitatud alumiiniumümbrisega, millel on eemaldatav oranž plastkate. Ühes viaalis on 10 annust, vt lõik 6.6.

Pakendi suurus: 10 viaali.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kasutamiseelse käsitlemise juhend

Süstedispersiooni steriilsuse tagamiseks peab Comirnaty Omicron XBB.1.5 ettevalmistav tervishoiutöötaja järgima aseptika nõudeid.

- **Veenduge**, et viaalil oleks **oranž plastkate** ja ravimi ja ravimi nimetus oleks **Comirnaty Omicron XBB.1.5 (10 mikrogrammi)/annuses süstedispersiooni kontsentrati** (5...11-aastased lapsed).

- Kui viaalil on muu ravimi nimetus, vt vastava ravimvormi ravimi omaduste kokkuvõtet.
- Kui viaale hoitakse külmutatuna, tuleb need enne kasutamist lasta üles sulada. Külmunud viaalid tuleb ülessulamiseks viia ruumi, mille temperatuur on 2 °C...8 °C; 10 viaaliga pakendi ülessulamine võib võtta 4 tundi. Enne kasutamist tuleb veenduda, et viaalid oleks täielikult üles sulanud.
- Pärast viaalide võtmist temperatuurile 2 °C...8 °C tuleb uuendada karbil olevat kõlblikkusaega.
- Avamata viaale võib **hoida kuni 10 nädalat temperatuuril 2 °C...8 °C**, ületamata trükitud kõlblikkusaega (EXP).
- Teise võimalusena võib üksikuid külmutatud viaale lasta üles sulada 30 minuti jooksul temperatuuril kuni 30 °C.
- Enne kasutamist võib avamata viaale hoida kuni 12 tundi temperatuuril kuni 30 °C. Ülessulanud viaale võib käsitseda tavapärase valgustusega tubastes tingimustes.

Lahjendamine

- Laske ülessulanud dispersiooniga viaalil soojeneda toatemperatuurini ning enne lahjendamist pöörake seda ettevaatlikult 10 korda ümber. Mitte loksutada.
- Enne lahjendamist võib ülessulanud dispersioon sisaldada valgeid või valkjaid läbipaistmatuid amorfseid osakesi.
- Ülessulatatud vaktsiini tuleb lahjendada originaalviaalis **1,3 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega**, kasutades 21 G või peenemat nõela ja järgides aseptika nõudeid.
- Enne nõela väljatõmbamist viaali punnkorgist tasakaalustage rõhk viaalis, tõmmates tühja lahjendussüstlasse 1,3 ml õhku.
- Pöörake viaale lahjendatud dispersiooniga ettevaatlikult 10 korda ümber. Mitte loksutada.
- Lahjendatud vaktsiin peab olema valge kuni valkjast, ilma nähtavate osakesteta dispersioon. Kui lahjendatud vaktsiinis on nähtavaid osakesi või kui selle värv on muutunud, ei tohi seda kasutada.
- Pärast lahjendamist tuleb viaalidele märkida õige **hävitamise kuupäev ja kellaeg**.
- **Pärast lahjendamist** hoida temperatuuril 2 °C...30 °C ja kasutada **12 tunni** jooksul.
- Lahjendatud dispersiooni ei tohi lasta külmuda ja seda ei tohi loksutada. Kui hoiate lahjendatud dispersiooni külmkapis, laske sellel enne kasutamist toatemperatuurini soojeneda.

0,2 ml annuste ettevalmistamine

- Pärast lahjendamist sisaldab viaal 2,6 ml ning sellest saab välja tõmmata kümme 0,2 ml annust.
- Järgides aseptika nõudeid puhastage viaali punnkork ühekordse antiseptilise tampooniga.
- Tõmmake viaalist 0,2 ml Comirnaty Omicron XBB.1.5 lastele vanuses 5...11 aastat. Kümne annuse väljatõmbamiseks ühest viaalist tuleb kasutada **väikese tühimahuga süstlaid ja/või nõelu**. Süstla ja nõela kombinatsiooni tühimaht ei tohi olla suurem kui 35 mikrolitrit. Standardsete süstalde ja nõelte kasutamise korral ei pruugi ühes viaalis olla kümnenda annuse väljatõmbamiseks piisavalt vaktsiini.
- Üks vaktsiiniannus peab olema 0,2 ml.
- Kui viaali jäänud vaktsiini ei piisa täielikuks 0,2 ml annuseks, tuleb viaal ja järelejäänud vaktsiin hävitada.
- Hävitage kasutamata vaktsiin 12 tunni möödumisel pärast lahjendamist.

Hävitamine

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Saksamaa

Telefon: +49 6131 9084-0
Faks: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

8. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/20/1528/021

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 21. detsember 2020
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 10. oktoober 2022

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mikrogrammi/annuses süstedispersioon
COVID-19 mRNA vaktsiin

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Ravim on üheannuselises või mitmeannuselises sinise plastkorgiga viaalis. Enne kasutamist mitte lahjendada.

Üks üheannuseline viaal sisaldab ühte 0,3 ml annust, vt lõigud 4.2 ja 6.6.

Üks mitmeannuseline viaal (2,25 ml) sisaldab kuut 0,3 ml annust, vt lõigud 4.2 ja 6.6.

Üks annus (0,3 ml) sisaldab 10 mikrogrammi rakstosinameraani, COVID-19 mRNA vaktsiini (modifitseeritud nukleosiidiga, lipiidsetes nanoosakestes).

Rakstosinameraan on üheaahelaline 5'-cap struktuuriga informatsiooni-RNA (*messenger RNA*, mRNA), toodetud *in vitro* rakuvaba transkriptsiooni teel vastavat SARS-CoV-2 (Omicron XBB.1.5) viiruse ogavalku (S-valku) kodeerivalt matriits-DNA-lt.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstedispersioon.

Vaktsiin on selge kuni kergelt pärlelav külmutatud dispersioon (pH 6,9...7,9).

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mikrogrammi/annuses süstedispersioon on näidustatud 5...11-aastaste laste aktiivseks immuniseerimiseks, et ennetada SARS-CoV-2 poolt põhjustatud COVID-19 (vt lõigud 4.2 ja 5.1).

Vaktsiini kasutamine peab toimuma kooskõlas ametlike juhenditega.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Lapsed vanuses 5...11 aastat (st 5 kuni < 12-aastased)

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mikrogrammi/annuses süstedispersioon manustatakse ühe 0,3 ml intramuskulaarse süstena 5...11-aastastele lastele, olenemata sellest, kas vaktsineeritavat on eelnevalt COVID-19 vastu vaktsineeritud või mitte (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Isikutele, keda on eelnevalt COVID-19 vastu vaktsineeritud, tuleb Comirnaty Omicron XBB.1.5 manustada vähemalt 3 kuud pärast COVID-19 vaktsiini viimase annuse saamist.

Raske immuunpuudulikkusega 5-aastased ja vanemad isikud

Isikutele, kellel on raske immuunpuudulikkus, võib manustada täiendavaid annuseid riiklike juhendite kohaselt (vt lõik 4.4).

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mikrogrammi/annuses võib kasutada ainult 5...11-aastastel lastel.

Lapsed

Kuuekuustele ja vanematele imikutele ning kuni 4-aastastele lastele on saadaval lastele mõeldud ravimvormid. Üksikasjad leiate teiste ravimvormide ravimi omaduste kokkuvõttest.

Vaktsiini ohutus ja efektiivsus imikutel vanuses < 6 kuud ei ole veel tõestatud.

Manustamisviis

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mikrogrammi/annuses süstedispersiooni tuleb manustada intramuskulaarselt (vt lõik 6.6). Enne kasutamist mitte lahjendada.

Eelistatud süstekoht on õlavarre deltalihhas.

Vaktsiini ei tohi süstida intravaskulaarselt, subkutaanselt ega intradermaalselt.

Vaktsiini ei tohi segada samas süstlas mitte ühegi teise vaktsiini ega ravimpreparaadiga.

Ettevaatusabinõud enne vaktsiini manustamist vt lõik 4.4.

Vaktsiini ülesulamise, käsitlemise ja hävitamise juhised vt lõik 6.6.

Üheannuselised viaalid

Comirnaty Omicron XBB.1.5 üheannuselised viaalid sisaldavad ühte 0,3 ml vaktsiiniannust.

- Tõmmake välja üks 0,3 ml annus Comirnaty Omicron XBB.1.5;
- hävitage viaal ja järelejäänud vaktsiin;
- annuse saamiseks ei tohi kokku koguda vaktsiini jääke erinevatest viaalidest.

Mitmeannuselised viaalid

Comirnaty Omicron XBB.1.5 mitmeannuselised viaalid sisaldavad kuut 0,3 ml vaktsiiniannust.

6 annuse väljatõmbamiseks ühest viaalist tuleb kasutada väikese tühimahuga süstlaid ja/või nõelu.

Süstla ja nõela kombinatsiooni tühimaht ei tohi olla suurem kui 35 mikrolitrit. Standardsete süstalde ja nõelte kasutamise korral ei pruugi ühes viaalis olla kuuenda annuse väljatõmbamiseks piisavalt vaktsiini. Järgmised nõuded kohalduvad olenemata süstla ja nõela tüübist:

- üks vaktsiiniannus peab olema 0,3 ml;
- kui viaali jäänud vaktsiinist ei piisa täielikuks 0,3 ml annuseks, tuleb viaal ja järelejäänud vaktsiin hävitada;
- annuse saamiseks ei tohi kokku koguda vaktsiini jääke erinevatest viaalidest.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Üldised soovitused

Ülitundlikkus ja anafülaksia

Teatatud on anafülaksia juhtudest. Vaktsiini manustamise järgselt tekkida võiva anafülaktilise reaktsiooni korral peab olema kiiresti kättesaadav asjakohane meditsiiniline abi ja järelevalve.

Vaktsineerituid tuleb pärast vaktsiini manustamist vähemalt 15 minutit hoolikalt jälgida. Neile, kellel tekkis pärast Comirnaty eelneva annuse manustamist anafülaksia, et tohi järgmist annust manustada.

Müokardiit ja perikardiit

Comirnaty'ga vaktsineerimise järel esineb müokardiidi ja perikardiidi suurenenud risk. Need seisundid võivad tekkida juba mõne päeva jooksul pärast vaktsineerimist ja on esinenud peamiselt 14 päeva jooksul pärast vaktsineerimist. Neid on täheldatud sagedamini pärast teist vaktsineerimist ja sagedamini noorematel meestel (vt lõik 4.8). Olemasolevad andmed näitavad, et enamik juhte paraneb. Mõnedel juhtudel oli vajalik intensiivravi ning on esinenud surmaga lõppenud juhte.

Tervishoiutöötajad peavad olema valvsad müokardiidi ja perikardiidi nähtude ja sümptomite suhtes. Vaktsineeritavatele (sh lapsevanematele ja hooldajatele) tuleb selgitada, et nad pöörduksid otsekohe arsti poole, kui neil tekivad pärast vaktsineerimist müokardiidile või perikardiidile viitavad sümptomid, näiteks (äge ja püsiv) rindkerevalu, raskendatud hingamine või südamepekslemine.

Tervishoiutöötajad peavad selle seisundi diagnoosimisel ja ravimisel järgima ravijuhendit ja/või konsulteerima spetsialistidega.

Ärevusega seotud reaktsioonid

Seoses vaktsineerimisprotseduuriga võivad tekkida ärevusega seotud reaktsioonid, sh vasovagaalsed reaktsioonid (sünkoop), hüperventilatsioon või stressiga seotud reaktsioonid (nt pearinglus, palpitatsioonid, südame löögisageduse kiirenemine, vererõhu muutused, paresteesia, hüpesteesia ja higistamine). Stressiga seotud reaktsioonid on ajutised ja isemööduvad. Inimestel soovitatakse pöörduda vaktsineerija poole ning paluda neil sümptomeid hinnata. Minestamise tagajärjel tekkida võivate vigastuste vältimiseks tuleb kindlasti tarvitusele võtta ettevaatusabinõud.

Kaasuvad haigused

Palavikuga kulgeva ägeda haigusega või ägeda infektsiooniga isikutel tuleb vaktsineerimine edasi lükata. Kerge infektsiooni ja/või madala palaviku korral ei pea vaktsineerimisega ootama.

Trombotsütopeenias ja hüübimishäired

Nagu teiste intramuskulaarsete süstete puhul, tuleb vaktsiini manustada ettevaatusega isikutele, kes saavad ravi antikoagulantidega või kellel on trombotsütopeenia või mis tahes hüübimishäire (nt hemofiilia), kuna neil isikutel võib pärast intramuskulaarset manustamist tekkida veritsus või verevalumid.

Immuunpuudulikkusega isikud

Immuunpuudulikkusega isikutel, sh immunosuppressantidega ravi saavatel isikutel ei ole vaktsiini efektiivsust ja ohutust hinnatud. Immuunpuudulikkusega isikutel võib Comirnaty Omicron XBB.1.5 olla vähem efektiivne.

Kaitse kestus

Vaktsiini pakutava kaitse kestus ei ole teada, kuna seda alles piiritletakse käimasolevate kliiniliste uuringutega.

Vaktsiini efektiivsuse piirangud

Nagu kõikide vaktsiinide puhul, ei pruugi ka Comirnaty Omicron XBB.1.5 olla efektiivne kõigil vaktsineeritutel. Täieliku kaitse tekkimiseks pärast vaktsineerimist võib kuluda kuni 7 päeva.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole uuritud.

Comirnaty Omicron XBB.1.5 manustamist koos teiste vaktsiinidega ei ole uuritud.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Comirnaty Omicron XBB.1.5 kasutamise kohta raseduse ajal andmed veel puuduvad.

Samas, suur hulk vaatlusandmeid rasedate kohta, keda vaktsineeriti algselt heakskiidetud Comirnaty vaktsiiniga raseduse teisel ja kolmandal trimestril, ei ole näidanud ebasoodsa lõpptulemusega raseduste sagenemist. Ehkki andmed raseduse lõpptulemuste kohta pärast vaktsineerimist esimesel trimestril on hetkel piiratud, ei ole täheldatud raseduse katkemise riski suurenemist. Loomkatsed ei näita otsest ega kaudset kahjulikku toimet rasedusele, embrüofetaalsele arengule, sünnitusele ega postnataalsele arengule (vt lõik 5.3). Teiste vaktsiinivariantide kohta saadaolevate andmete põhjal võib Comirnaty Omicron XBB.1.5 kasutada raseduse ajal.

Imetamine

Comirnaty Omicron XBB.1.5 kasutamise kohta imetamise ajal andmed veel puuduvad.

Samas, kuna vaktsiini süsteemne toime imetaval naisel on ebaoluline, siis toimet rinnaga toidetavale vastsündinule/imikule ei ole oodata. Pärast algselt heakskiidetud Comirnaty vaktsiiniga vaktsineerimist rinnaga toitvate naiste vaatlusandmed ei ole näidanud kõrvaltoimete riski rinnaga toidetavatele vastsündinutele/imikutele. Comirnaty Omicron XBB.1.5 võib kasutada imetamise ajal.

Fertiilsus

Loomkatsed ei näita otsest ega kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Comirnaty Omicron XBB.1.5 ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Samas võivad mõned lõigus 4.8 mainitud kõrvaltoimed ajutiselt mõjutada teie autojuhtimise või masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Comirnaty Omicron XBB.1.5 ohutusandmed on tuletatud eelnevate Comirnaty vaktsiinide ohutusandmetest.

Lapsed vanuses 5...11 aastat (st 5 kuni < 12-aastased)– pärast 2 annust

Uuringu 3 manustati kokku 3109 lapsele vanuses 5...11 aastat vähemalt üks annus algselt heakskiidetud Comirnaty 10 µg vaktsiini ja kokku 1538 lapsele vanuses 5...11 aastat manustati platseebot. Uuringu 3 II/III faasi analüüsimise ajaks andmete kogumise lõppkuupäevaga 20. mai 2022 oli 2206 (1481 Comirnaty 10 µg rühmas ja 725 platseeborühmas) last jälgitud platseebokontrolliga, pimendatud jälgimisperiodil ≥ 4 kuud pärast teise annuse manustamist. Uuringu 3 ohutushindamine on käimas.

Comirnaty üldine ohutusprofiil 5...11 aastastel osalejatel sarnanes ≥ 16 -aastaste osalejate omaga. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed 5...11-aastastel lastel, kes said kaks annust, olid valu süstekohas (> 80%),

väsimum (> 50%), peavalu (> 30%), punetus ja turse süstekohas (\geq 20%), müalgia, külmavärinad ja diarröa (> 10%).

Lapsed vanuses 5...11 aastat (st 5 kuni < 12-aastased) – pärast tõhustusannust

Uuringu 3 alarühmas said kokku 401 last vanuses 5...11 aastat Comirnaty 10 µg tõhustusannuse vähemalt 5 kuud (vahemik 5...9 kuud) pärast esmase vaktsineerimiskeemi lõpetamist. Uuringu 3 II/III faasi alarühma analüüs põhineb kuni 22. märtsini 2022 kogutud andmetel (jälgimisaja mediaan 1,3 kuud).

Tõhustusannuse üldine ohutusprofiil oli sarnane esmase vaktsineerimiskeemi järgselt täheldatuga. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed lastel vanuses 5...11 aastat olid valu süstekohas (> 70%), väsimus (> 40%), peavalu (> 30%), müalgia, külmavärinad, punetus ja turse süstekohas (> 10%).

Noorukid vanuses 12...15 aastat – pärast 2 annust

Uuringu 2 pikaajalise ohutuskontrolli analüüsis osales 2260 noorukit (1131 Comirnaty rühmas ja 1129 platseebo rühmas) vanuses 12...15 aastat. Neist 1559 noorukit (786 Comirnaty rühmas ja 773 platseebo rühmas) on jälgitud \geq 4 kuud pärast teise annuse manustamist.

Comirnaty üldine ohutusprofiil 12...15-aastastel noorukitel sarnanes \geq 16-aastaste osalejate omaga. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed 12...15-aastastel noorukitel, kes said 2 annust, olid valu süstekohas (>90%), väsimus ja peavalu (> 70%), müalgia ja külmavärinad (> 40%), artralgia ja pürektsia (> 20%).

Osalejad vanuses \geq 16 aastat – pärast 2 annust

Uuringus 2 manustati kokku 22 026 osalejale vanuses \geq 16 aastat vähemalt 1 annus Comirnaty 30 mikrogrammi ja kokku 22 021 osalejale vanuses \geq 16 aastat manustati platseebot (sh noorukid vanuses 16...17 aastat, kellest 138-le manustati vaktsiini ja 145-le platseebot). Kokku 20 519 osalejale vanuses \geq 16 aastat manustati 2 annust Comirnaty't.

Uuringu 2 andmete analüüsimise ajaks (platseebokontrolliga pimendatud jälgimisperioodi (kuni osalejate pimemenetluse lõpetamise kuupäevadeni) andmete kogumise lõppkuupäev oli 13. märts 2021) oli \geq 4 kuud pärast teise annuse manustamist kokku jälgitud 25 651 (58,2%) osalejat (13 031 Comirnaty rühmas ja 12 620 platseeborühmas) vanuses \geq 16 aastat. Hinnati kokku 15 111 (7704 Comirnaty rühmas ja 7407 platseeborühmas) 16...55-aastast osalejat ja kokku 10 540 (5327 Comirnaty rühmas ja 5213 platseeborühmas) \geq 56-aastast osalejat.

Kõige sagedasemad kõrvaltoimed 16-aastastel ja vanematel osalejatel, kes said 2 annust, olid valu süstekohas (> 80%), väsimus (> 60%), peavalu (> 50%), müalgia (> 40%), külmavärinad (> 30%), artralgia (> 20%) ning pürektsia ja turse süstekohas (> 10%); kõrvaltoimed olid üldjuhul kerge või mõõduka intensiivsusega ja taandusid mõne päeva jooksul pärast vaktsineerimist. Kõrgema vanuse korral vähenes veidi kõrvaltoimete esinemissagedus.

Viiesaja neljakümne viie \geq 16-aastase, Comirnaty't saava, uuringueelselt SARS-CoV-2 suhtes seroposiitvise osaleja ohutusprofiil sarnanes üldpopulatsiooni omaga.

Osalejad vanuses \geq 12 aastat – pärast tõhustusannust

Uuringu 2 II/III faasi alarühmas osalejatele (306 täiskasvanut vanuses 18...55 aastat, kes olid saanud Comirnaty esmase 2-annuselise vaktsineerimiskeemi) manustati ligikaudu 6 kuud (vahemikus 4,8...8,0 kuud) pärast 2. annuse saamist Comirnaty tõhustusannus. Üldiselt oli tõhustusannuse saanud osalejate järelkontrolli mediaanne kestus 8,3 kuud (vahemikus 1,1...8,5 kuud) ja 301 osalejat jälgiti \geq 6 kuud pärast tõhustusannuse saamist kuni andmete kogumise lõppkuupäevani (22. november 2021).

Tõhustusannuse üldine ohutusprofiil oli sarnane 2 annuse manustamise järgselt täheldatuga. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed 18...55-aastastel osalejatel olid valu süstekohas (> 80%), väsimus (> 60%), peavalu (> 40%), müalgia (> 30%), külmavärinad ja artralgia (> 20%).

Platseebokontrolliga tõhustusannuse uuringus 4 manustati uuringust 2 värvatud \geq 16-aastastele osalejatele vähemalt 6 kuud pärast Comirnaty teist annust Comirnaty tõhustusannus (5081 osalejat) või

platseebo (5 044 osalejat). Üldiselt oli tõhususannuse saanud osalejate järelkontrolli mediaanne kestus 2,8 kuud (vahemikus 0,3...7,5 kuud) pärast tõhususannuse manustamist pimendatud, platseebokontrolliga järelkontrolli perioodil kuni andmete kogumise lõppkuupäevani (8. veebruar 2022). Neist 1281 osalejat (895 Comirnaty rühmas ja 386 platseeborühmas) jälgiti ≥ 4 kuud pärast Comirnaty tõhususannuse saamist. Comirnaty uusi kõrvaltoimeid ei tuvastatud.

Uuringu 2 II/III faasi alarühmas osalejatele (825 noorukit vanuses 12...15 aastat, kes olid saanud Comirnaty esmase 2-annuselise vaktsineerimisskeemi) manustati ligikaudu 11,2 kuud (vahemikus 6,3...20,1 kuud) pärast 2. annuse saamist Comirnaty tõhususannus. Üldiselt oli tõhususannuse saanud osalejate järelkontrolli mediaanne kestus 9,5 kuud (vahemikus 1,5...10,7 kuud) kuni andmete kogumise lõppkuupäevani (3. november 2022). Comirnaty uusi kõrvaltoimeid ei tuvastatud.

Tõhususannus pärast esmast vaktsineerimist teise müügiluba omava COVID-19 vaktsiiniga
Viies sõltumatus uuringus Comirnaty tõhususannuse kasutamise kohta isikutel, kelle esmane vaktsineerimisskeem oli lõpule viidud teise müügiluba omava COVID-19 vaktsiiniga (heteroloogne tõhususannus), uusi ohutusprobleeme ei tuvastatud.

Omikrontüve suhtes kohandatud Comirnaty

Lapsed vanuses 5...11 aastat (st 5 kuni < 12-aastased) – pärast tõhususannust (neljandat annust)
Uuringu 6 (III faas) alarühmas said 113 osalejat vanuses 5...11 aastat, kes olid eelnevalt saanud 3 Comirnaty annust, 2,6...8,5 kuud pärast 3. annuse saamist Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogrammi) tõhususannuse (neljanda annuse). Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tõhususannuse (neljanda annuse) saanud osalejate jälgimise mediaanaeg oli vähemalt 1,6 kuud.

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tõhususannuse (neljanda annuse) ohutusprofiil oli sarnane sellele, mida täheldati pärast 3 annust. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed osalejatel vanuses 5...11 aastat olid valu süstekohas (> 60%), väsimus (> 40%), peavalu (> 20%) ja müalgia (> 10%).

12-aastased ja vanemad osalejad – pärast Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tõhususannust (neljandat annust)

Uuringu 5 (II/III faas) alarühmas said 107 osalejat vanuses 12...17 aastat, 313 osalejat vanuses 18...55 aastat ja 306 osalejat vanuses 56 aastat ja vanemad, kes olid eelnevalt saanud 3 Comirnaty annust, 5,4...16,9 kuud pärast 3. annuse saamist Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 mikrogrammi) tõhususannuse (neljanda annuse). Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tõhususannuse (neljanda annuse) saanud osalejate jälgimise mediaanaeg oli vähemalt 1,5 kuud.

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tõhususannuse (neljanda annuse) ohutusprofiil oli sarnane sellele, mida täheldati pärast 3 annust. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed 12-aastastel ja vanematel osalejatel olid valu süstekohas (> 60%), väsimus (> 50%), peavalu (> 40%), müalgia (> 20%), külmavärinad (> 10%) ja artralgia (> 10%).

Comirnaty ja Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 kliinilistes uuringutes ja Comirnaty turuletulekujärgsete kogemuste käigus ≥ 5 -aastastel isikutel täheldatud kõrvaltoimete tabel

Kliiniliste uuringute käigus täheldatud kõrvaltoimed on loetletud allpool, vastavalt järgmistele esinemissageduse kategooriatele: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 1. Comirnaty ja Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 kliiniliste uuringute ja Comirnaty turuletulekujärgsete kogemuste käigus ≥ 5 -aastastel isikutel esinenud kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoimed
Vere ja lümfisüsteemi häired	Sage	Lümphadenopaatia ^a
Immuunsüsteemi häired	Aeg-ajalt	Ülitundlikkus-reaktsioonid (nt lööve, sügelus, urtikaaria ^b , angioödeem ^b)
	Teadmata	Anafülaksia
Ainevahetus- ja toitumishäired	Aeg-ajalt	Söögiisu vähenemine

Psühhiaatrilised häired	Aeg-ajalt	Unetus
Närvisüsteemi häired	Väga sage	Peavalu
	Aeg-ajalt	Pearinglus ^d , letargia
	Harv	Äge perifeerne näonärvihalvatus ^c
	Teadmata	Paresteesia ^d , hüpesteesia ^d
Südame häired	Väga harv	Müokardiit ^d , perikardiit ^d
Seedetrakti häired	Väga sage	Kõhulahtisus ^d
	Sage	Iiveldus, oksendamine ^d
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Aeg-ajalt	Hüperhidroos, öine higistamine
	Teadmata	Multiformne erüteem ^d
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Väga sage	Artralgia, müalgia
	Aeg-ajalt	Valu jäsemetes ^e
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Teadmata	Vererohke menstruatsioon ⁱ
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage	Valu süstekohas, väsimus, külmavärinad, pürekia ^f , turse süstekohas
	Sage	Punetus süstekohas ^h
	Aeg-ajalt	Asteenia, halb enesetunne, sügelus süstekohas
	Teadmata	Vaktsineeritud jäseme ulatuslik turse ^d , näo turse ^g

- 5-aastastel ja vanematel osalejatel teatati lümfadenopaatiast sagedamini pärast tõhustusannust ($\leq 2,8\%$) kui pärast esmase vaktsineerimisskeemi annuseid ($\leq 0,9\%$).
- Urtikaaria ja angioödeemi esinemissagedus oli harv.
- Kliinilise uuringu ohutusalase jälgimisperioodi jooksul seisuga 14. november 2020 teatas neli osalejat COVID-19 mRNA vaktsiini rühmas ägedast perifeerselt näonärvihalvusest. Näonärvihalvatus tekkis 37. päeval pärast 1. annuse saamist (osaleja ei saanud 2. annust) ning 3., 9. ja 48. päeval pärast 2. annuse saamist. Platseeborühmas ägeda perifeerse näonärvihalvuse (ehk paralüüsi) juhtudest ei teatatud.
- Kõrvaltoime tuvastati turuletulekujärgselt.
- Kohaldub vaktsineeritud käsivarrele.
- Teise annuse manustamise järgselt oli pürekia esinemissagedus suurem kui pärast esimese annuse manustamist.
- Müügiloo andmise järel on teatatud näo tursest vaktsiini saanud isikutel, kellel on anamneesis dermatoloogiliste täiteainete süsted.
- Lastel vanuses 5...11 aastat esines süstekoha punetust sagedamini (väga sage).
- Enamik juhte näis olevat kerged ja ajutised.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Müokardiit ja perikardiit

Müokardiidi suurenenud risk pärast Comirnaty'ga vaktsineerimist on suurim noorematel meestel (vt lõik 4.4).

Kahes suures Euroopa farmakoepidemioloogilises uuringus hinnati pärast Comirnaty teist annust täiendavat riski noorematel meestel. Ühes uuringus tõendati, et 7 päeva pärast teist annust esines 12...29-aastastel meestel ligikaudu 0,265 (95% usaldusvahemik: 0,255...0,275) täiendavat müokardiidijuhtu 10 000 isiku kohta võrreldes isikutega, kes ei saanud vaktsiini. Teises uuringus esines 16...24-aastastel meestel 28 päeva pärast teist annust 0,56 (95% usaldusvahemik: 0,37...0,74) täiendavat müokardiidijuhtu 10 000 isiku kohta võrreldes isikutega, kes ei saanud vaktsiini.

Piiratud andmed näitavad, et müokardiidi ja perikardiidi tekkerisk pärast Comirnaty'ga vaktsineerimist näib lastel vanuses 5...11 aastat olevat väiksem kui 12...17-aastastel.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu ja lisada partii number, kui see on saadaval.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise andmed on saadaval kliinilises uuringus osalenud 52 uuritava kohta, kellele manustati lahendusvea tõttu 58 mikrogrammi Comirnaty't. Vaktsiini saajad ei teatanud reaktogeensuse ega kõrvaltoimete esinemissageduse suurenemisest.

Üleannustamise korral on soovitatav jälgida elulisi funktsioone ja vajaduse korral alustada sümptomaatilist ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: vaktsiinid, viraalsed vaktsiinid; ATC-kood: J07BN01

Toimemehhanism

Comirnaty sisaldab modifitseeritud nukleosiidiga mRNA-d, mis on pakitud lipiidsetesse nanoosakestesse, mille abil viiakse mittereplitseeruv RNA peremeesrakkudesse. Selle tulemusena käivitub SARS-CoV-2 S ogavalgu antigeeni transientne ekspressioon. mRNA kodeerib membraanseoselist täispikka ogavalku S, mille kesksel heeliksil on kaks punktmutatsiooni. Nende kahe aminohappe mutatsioon proliiniks lukustab ogavalgu S antigeenselt eelistatud fusioonieelsesse struktuuri. Vaktsiin kutsub esile nii neutraliseerivate antikehade kui ka rakulise immuunvastuse tekke ogavalgu antigeeni vastu, mis võivad osaleda COVID-19 vastases kaitses.

Efektiivsus

Omikronitiive suhtes kohandatud Comirnaty

Immunogeensus lastel vanuses 5...11 aastat (st 5 kuni < 12-aastased) – pärast tõhustusannust (neljas annus)

Uuringu 6 alarühmas said 103 osalejat vanuses 5...11 aastat, kes olid eelnevalt saanud Comirnaty esmase 2-annuselise vaksineerimisskeemi ja tõhustusannuse, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tõhustusannuse (neljanda annuse). Tulemused hõlmavad immunogeensuse andmeid uuringu 3 võrdlusalarühmast, kus osalenud 5...11-aastased uuritavad said 3 annust Comirnaty. 5...11-aastastest osalejatest, kes said neljanda annuse Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, ja 5...11-aastastest osalejatest, kes said kolmanda annuse Comirnaty't, vastavalt 57,3% ja 58,4% olid uuringueelselt SARS-CoV-2 suhtes seroposiitvused.

Üks kuu pärast Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tõhustusannuse (neljanda annuse) manustamist tekkinud immuunvastus kutsus esile üldiselt sarnased Omicron BA.4/BA.5-spetsiifilised neutraliseerivad tiitrid võrreldes tiitritega võrdlusrühmas, kus osalejad said 3 annust Comirnaty't. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 kutsus esile ka võrdlusrühma tiitritega sarnased võrdlustüvespetsiifilised tiitrid.

Vaktsiini immunogeensuse tulemused pärast tõhustusannuse manustamist 5...11-aastastele osalejatele on esitatud tabelis 2.

Tabel 2. Uuring 6 – geomeetrilise keskmise suhe ja geomeetrilised keskmised tiitrid – osalejad kelle kohta olid või puudusid tõendid infektsiooni varasema põdemise kohta – vanus 5...11 aastat – hinnatava immunogeensusega populatsioon

SARS-CoV-2 neutraliseerimise analüüs	Proovivõtu ajapunkt ^a	Vaktsiinirühm (nagu määratud/randomiseeritud)				
		Uuring 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5) 10 µg 4. annuse saamisel 1 kuu pärast 4. annust		Uuring 3 Comirnaty 10 µg 3. annuse saamisel 1 kuu pärast 3. annust		Uuring 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5)/Comirnaty 10 µg
		n ^b	GMT ^c (95% CI ^c)	n ^b	GMT ^c (95% CI ^c)	GMR ^d (95% CI ^d)
Omicron BA.4-5 – NT50 (tiiter) ^e	Enne vaktsineerimist	102	488,3 (361,9; 658,8)	112	248,3 (187,2; 329,5)	-
	1 kuu	102	2189,9 (1742,8; 2751,7)	113	1393,6 (1175,8; 1651,7)	1,12 (0,92; 1,37)
Võrdlustüvi – NT50 (tiiter) ^e	Enne vaktsineerimist	102	2904,0 (2372,6; 3554,5)	113	1323,1 (1055,71; 658,2)	-
	1 kuu	102	8245,9 (7108,9; 9564,9)	113	7235,1 (6331,5; 8267,8)	-

Lühendid: CI = usaldusvahemik (*confidence interval*); GMR = geomeetrilise keskmise suhe (*geometric mean ratio*); GMT = geomeetrilise keskmise tiiter (*geometric mean titre*); LLOQ = kvantifitseerimise alampiir (*lower limit of quantitation*); LS = vähimruut (*least square*); NT50 = 50% neutraliseeriv tiiter; SARS-CoV-2 = raskekujulise ägeda respiratoorse sündroomiga koroonaviirus-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*).

- Uuringuplaaniga kindlaks määratud vereproovi võtmise ajad.
- n = osalejate arv, kellele on antud proovide võtmise ajapunktides konkreetse analüüsi kehtivad ja kindlad analüüsitulemused.
- GMT-d ja kahepoolset 95% usaldusvahemikud arutati tiitrite keskmise logaritmi ja vastavate usaldusvahemike astendamise (Student T jaotuse alusel). Analüüsitulemustele, mille väärtus jäi alla LLOQ, määrati väärtuseks $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- GMR-id ja kahepoolset 95% usaldusvahemikud arutati LS-i keskmiste erinevuste ja vastavate usaldusvahemike astendamise, võttes aluseks logaritmiliselt teisendatud neutraliseerivate tiitrite analüüsi, kasutades uuringueelsel neutraliseerival tiitril (logaritmiline skaala) ja vaktsiinirühmal või vanuserühmal põhinevat lineaarset regressioonimudelit.
- SARS-CoV-2 NT50 määramiseks kasutati valideeritud 384 süvendiga analüüsiplatvormi (originaaltüvi [2020. aasta jaanuaris isoleeritud USA-WA1/2020] ja Omicron B.1.1.529 alamvariant BA.4/BA.5).

Immunogeensus 12-aastastel ja vanematel osalejatel – pärast tõhustusannust (neljandat annust)

Uuringu 5 alarühmas said 105 osalejat vanuses 12...17 aastat, 297 osalejat vanuses 18...55 aastat ja 286 osalejat vanuses 56 aastat ja vanemad, kes olid eelnevalt läbinud Comirnaty 2-annuselise esmase vaktsineerimisskeemi ja saanud tõhustusannuse, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tõhustusannuse (neljanda annuse). 12...17-aastastest, 18...55-aastastest ning 56-aastastest ja vanematest osalejatest vastavalt 75,2%, 71,7% ja 61,5% olid uuringueelselt SARS-- CoV--2 suhtes seropositiivsed.

Omicron BA.4-5 ja võrdlustüvede vastaste 50% neutraliseerivate antikehade tiitrite (NT50) analüüsiandmed 56-aastastel ja vanematel osalejatel, kes said uuringus 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tõhustusannuse (neljanda annuse), võrreldes uuringu 4 alarühmas osalejatega, kes said Comirnaty tõhustusannuse (neljanda annuse), näitasid omikrontüve BA.4-5 vastase reaktsiooni osas Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 paremust võrreldes Comirnaty'ga geomeetrilise keskmise suhte (*geometric mean ratio*, GMR) osas ja mittehalvemust seroloogilise vastuse määrade erinevuse osas ning võrdlustüve vastase immuunvastuse mittehalvemust GMR-i põhjal (tabel 3).

Omicron BA.4/BA.5 vastase NT50 analüüsiandmed 18...55-aastastel osalejatel võrreldes 56-aastaste ja vanemate osalejatega, kes said uuringus 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tõhustusannuse (neljanda annuse), näitasid 18...55-aastaste ja 56-aastaste ja vanemate osalejate võrdluses mittehalvemust nii GMR-i kui ka seroloogilise vastuse määrade erinevuse osas (tabel 3).

Uuringus hinnati ka Omicron BA.4-5 SARS-CoV-2 ja võrdlustüvede vastase NT50 sisaldust enne vaktsineerimist ja 1 kuu pärast vaktsineerimist osalejatel, kes said tõhustusannuse (neljanda annuse) (tabel 4).

Tabel 3. SARS-CoV-2 GMT-d (NT50) ja seroloogilise vastusega osalejate protsentuaalne erinevus 1 kuu pärast vaktsineerimisskeemi – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 uuringust 5 ja Comirnaty uuringu 4 alarühmast – osalejad kelle kohta olid või puudusid tõendid SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta – hinnatava immunogeensusega populatsioon

SARS-CoV-2 GMT-d (NT50) 1 kuu pärast vaktsineerimisskeemi								
SARS-CoV-2 neutraliseerimise analüüs	Uuring 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Uuringu 4 alarühm Comirnaty		Vanuserühmade võrdlus	Vaktsiini- rühmade võrdlus
	18...55-aastased		56-aastased ja vanemad		56-aastased ja vanemad		Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 18...55-aastased / ≥ 56-aastased	≥ 56-aastased Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5/ Comirnaty
	n ^a	GMT ^c (95% CI ^c)	n ^a	GMT ^b (95% CI ^b)	n ^a	GMT ^b (95% CI ^b)	GMR ^c (95% CI ^c)	GMR ^c (95% CI ^c)
Omicron BA.4-5 – NT50 (tiiter) ^d	297	4455,9 (3851,7; 5154,8)	284	4158,1 (3554,8; 4863,8)	282	938,9 (802,3; 1098,8)	0,98 (0,83; 1,16) ^e	2,91 (2,45; 3,44) ^f
Võrdlustüvi – NT50 (tiiter) ^d	-	-	286	16 250,1 (14 499,2; 18 212,4)	289	10 415,5 (9366,7; 11 581,8)	-	1,38 (1,22; 1,56) ^g
Seroloogilise vastusega osalejate osakaalude erinevus 1 kuu pärast vaktsineerimisskeemi								
SARS-CoV-2 neutraliseerimise analüüs	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Uuringu 4 alarühm Comirnaty		Vanuserühmade võrdlus	Vaktsiini- rühmade võrdlus ≥ 56-aastased
	18...55-aastased		56-aastased ja vanemad		56-aastased ja vanemad		Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 18...55-aastased / ≥ 56-aastased	Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5/ Comirnaty
	N ^h	n ⁱ (%) (95% CI ^k)	N ^h	n ⁱ (%) (95% CI ^k)	N ^h	n ⁱ (%) (95% CI ^l)	Erinevus ^k (95% CI ^l)	Erinevus ^k (95% CI ^l)
Omicron BA.4-5 – NT50 (tiiter) ^d	294	180 (61,2) (55,4; 66,8)	282	188 (66,7) (60,8; 72,1)	273	127 (46,5) (40,5; 52,6)	-3,03 (-9,68; 3,63) ^m	26,77 (19,59; 33,95) ⁿ

Lühendid: CI = usaldusvahemik (*confidence interval*); GMR = geomeetrilise keskmise suhe (*geometric mean ratio*); GMT = geomeetrilise keskmise tiiter (*geometric mean titre*); LLOQ = kvantifitseerimise alampiir (*lower limit of quantitation*); LS = vähimruut (*least square*); NT50 = 50% neutraliseeriv tiiter;

SARS-CoV-2 = raskekujulise ägeda respiratoorse sündroomiga koroonaviirus-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*).

Märkus. Seroloogiline vastus on määratletud kui ≥ 4-kordne suurenemine võrreldes uuringueelsete näitajatega. Kui uuringueelne näitaja on väiksem kui LLOQ, peetakse vaktsineerimisjärgset analüüsitulemust ≥ 4 × LLOQ seroloogiliseks vastuseks.

a. n = osalejate arv, kellel on antud proovide võtmise ajapunktides konkreetse analüüsi kehtivad ja kindlad analüüsitulemused.

- b. GMT-d ja kahepoolsed 95% usaldusvahemikud arvatati tiitrite keskmise logaritmi ja vastavate usaldusvahemike astendamise (Student T jaotuse alusel). Analüüsitulemustele, mille väärtus jäi alla LLOQ, määrati väärtuseks $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- c. GMR-id ja kahepoolsed 95% usaldusvahemikud arvatati LS-i keskmiste erinevuste ja vastavate usaldusvahemike astendamise, võttes aluseks logaritmiliselt teisendatud neutraliseerivate tiitrite analüüsi, kasutades uuringueelset neutraliseerivat tiitrit (logaritmiline skaala) ja vaktsiinirühmal või vanuserühmal põhinevat lineaarset regressioonimudelit.
- d. SARS-CoV-2 NT50 määramiseks kasutati valideeritud 384 süvendiga analüüsiplatvormi (originaaltüvi [2020. aasta jaanuaris isoleeritud USA-WA1/2020] ja Omicron B.1.1.529 alamvariant BA.4/BA.5).
- e. Mittehalvumus kinnitatakse juhul, kui GMR-i kahepoolse 95% usaldusvahemiku alampiir on $> 0,67$.
- f. Paremus kinnitatakse juhul, kui GMR-i kahepoolse 95% usaldusvahemiku alampiir on > 1 .
- g. Mittehalvumus kinnitatakse juhul, kui GMR-i kahepoolse 95% usaldusvahemiku alampiir on $> 0,67$ ja GMR-i punkthinnang on $\geq 0,8$.
- h. N = osalejate arv, kellel on nii vaktsineerimiseelses ajapunktis kui ka antud proovivõtu ajapunktis tehtud spetsiifiliste analüüside kehtivad ja kindlaksmääratud tulemused. Seda väärtust kasutatakse nimetajana osakaalu arvutamisel.
- f. n = osalejate arv, kellel oli antud analüüsile antud proovivõtu ajapunktis seroloogiline vastus.
- j. Täpne kahepoolne usaldusvahemik, mille arvutamiseks kasutati Clopperi-Pearsoni meetodit.
- k. Osakaalude erinevus, mille väljendamiseks kasutati protsenti.
- l. Miettineni ja Nurmineni meetodil põhinev kahepoolne usaldusvahemik stratifitseeritud osakaalude erinevuse väljatoomiseks uuringueelse neutraliseeriva tiitri kategooria järgi ($<$ mediaan, \geq mediaan). Uuringueelsete neutraliseerivate tiitrite mediaan arvatati kahe võrdlusrühma koond andmete põhjal.
- m. Mittehalvumus kinnitatakse juhul, kui seroloogilise vastusega osalejate osakaalude erinevuse kahepoolse 95% usaldusvahemiku alampiir on $> -10\%$.
- n. Mittehalvumus kinnitatakse juhul, kui seroloogilise vastusega osalejate osakaalude erinevuse kahepoolse 95% usaldusvahemiku alampiir on $> -5\%$.

Tabel 4. Geomeetrised keskmised tiitrid – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 uuringu 5 alarühmad uuringus 5 – enne ja 1 kuu pärast tõhusustannuse (neljanda annuse) manustamist – 12-aastased ja vanemad osalejad – kelle kohta olid või puudusid tõendid infektsiooni varasema põdemise kohta – hinnatava immunogeensusega populatsioon

SARS-CoV-2 neutraliseerimise analüüs	Proovivõtu ajapunkt ^a	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5					
		12...17-aastased		18...55-aastased		56-aastased ja vanemad	
		n ^b	GMT ^c (95% CI ^c)	n ^b	GMT ^c (95% CI ^c)	n ^b	GMT ^c (95% CI ^c)
Omicron BA.4-5 – NT50 (tiiter) ^d	Enne vaktsineerimist	104	1105,8 (835,1; 1464,3)	294	569,6 (471,4; 688,2)	284	458,2 (365,2; 574,8)
	1 kuu	105	8212,8 (6807,3; 9908,7)	297	4455,9 (3851,7; 5154,8)	284	4158,1 (3554,8; 4863,8)
Võrdlustüvi – NT50 (tiiter) ^d	Enne vaktsineerimist	105	6863,3 (5587,8; 8430,1)	296	4017,3 (3430,7; 4704,1)	284	3690,6 (3082,2; 4419,0)
	1 kuu	105	23 641,3 (20 473,1; 27 299,8)	296	16 323,3 (14 686,5; 18 142,6)	286	16 250,1 (14 686,5; 18 142,6)

Lühendid: CI = usaldusvahemik (*confidence interval*); GMT = geomeetriselise keskmise tiiter (*geometric mean titre*); LLOQ = kvantifitseerimise alampiir (*lower limit of quantitation*); NT50 = 50% neutraliseeriv tiiter; SARS-CoV-2 = raskekujulise ägeda respiratoorse sündroomiga koroonaviirus-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*).

- a. Uuringuplaaniga kindlaks määratud vereproovi võtmise ajad.
- b. n = osalejate arv, kellel on antud proovide võtmise ajapunktides konkreetse analüüsi jaoks kehtivad ja kindlad analüüsitulemused.
- c. GMT-d ja kahepoolsed 95% usaldusvahemikud arvatati tiitrite keskmise logaritmi ja vastavate usaldusvahemike astendamise (Student T jaotuse alusel). Analüüsitulemustele, mille väärtus jäi alla LLOQ, määrati väärtuseks $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- d. SARS-CoV-2 NT50 määramiseks kasutati valideeritud 384 süvendiga analüüsiplatvormi (originaaltüvi [2020. aasta jaanuaris isoleeritud USA-WA1/2020] ja Omicron B.1.1.529 alamvariant BA.4-5).

Comirnaty

Uuring 2 on mitmekeskuseline rahvusvaheline platseebokontrolliga, vaatlejale pimendatud, annust tuvastav, vaktsiinikanditaati valiv I/II/III faasi efektiivsusuuring osalejatel vanuses ≥ 12 aastat.

Randomiseerimine stratifitseeriti vanuse järgi: 12...15-aastased, 16...55-aastased või ≥ 56 -aastased, kusjuures vähemalt 40% osalejatest olid ≥ 56 -aastased. Uuringust jäeti välja immuunpuudulikkusega isikud ja COVID-19 eelneva kliinilise või mikrobioloogilise diagnoosiga isikud. Uuringusse kaasati isikud, kellel oli olemasolev stabiilne haigus (määratletud kui haigus, mis ei nõua uuringusse registreerimisele eelnenud 6 nädala jooksul ravi olulist muutmist ega haiglaravi haiguse süvenemise tõttu) ning ka teadaoleva stabiilse, inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV), C-hepatiidi viiruse (HCV) või B-hepatiidi viiruse (HVB) infektsiooniga isikud.

Efektiivsus osalejatel vanuses ≥ 16 aastat – pärast 2 annust

Uuringu 2 II/III faasis randomiseeriti 14. novembriks 2020 kogutud andmeil ligikaudu 44 000 osalejat võrdse suurusega rühmadesse saama 2 annust algselt heakskiidetud COVID-19 mRNA vaktsiini või platseebot. Efektiivsusanalüüsid hõlmasid osalejaid, kes said teise annuse vaktsiini 19...42 päeva jooksul pärast esimest vaksineerimist. Enamik (93,1%) vaksineerituid said teise annuse 19...23 päeva pärast 1. annust. Patsiente plaanitakse jälgida 24 kuud pärast 2. annuse manustamist ohutuse ja COVID-19 vastase efektiivsuse hindamiseks. Kliinilises uuringus osalejad pidid platseebo või COVID-19 mRNA vaktsiini saamiseks tagama, et gripivaktsiini manustamisele eelnev ja järgnev periood oleks vähemalt 14 päeva. Kliinilises uuringus osalejad pidid platseebo või COVID-19 mRNA vaktsiini saamiseks tagama, et enne uuringuandmete kogumise lõpetamist oleks vere-/plasmatoodete või immunoglobuliinide manustamisele eelnev ja järgnev periood vähemalt 60 päeva.

Esmase efektiivsuse tulemusnäitaja analüüsi populatsioon hõlmas 36 621 osalejat vanuses ≥ 12 aastat (18 242 COVID-19 mRNA vaktsiini rühmas ja 18 379 platseeborühmas), kellel ei tuvastatud tõendeid SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta 7 päeva jooksul pärast teise annuse manustamist. Lisaks hõlmas populatsioon 134 osalejat vanuses 16...17 aastat (66 COVID-19 mRNA vaktsiini rühmas ja 68 platseeborühmas) ning 1616 osalejat vanuses ≥ 75 aastat (804 COVID-19 mRNA vaktsiini rühmas ja 812 platseeborühmas).

Esmase efektiivsusanalüüsi ajaks oli osalejaid jälgitud sümptomaatilise COVID-19 suhtes COVID-19 mRNA rühmas kokku 2214 inimaastat ja platseeborühmas kokku 2222 inimaastat.

Raske COVID-19 tekkeriskiga osalejatel, sealhulgas neil, kellel oli üks või mitu kaasuvat haigust, mis suurendavad raske COVID-19 tekkeriski (nt astma, kehamassiindeks (KMI) ≥ 30 kg/m², krooniline kopsuhaigus, suhkurtõbi, hüpertensioon), ei olnud vaktsiini üldises efektiivsuses olulisi kliinilisi erinevusi.

Vaktsiini efektiivsusandmed on esitatud tabelis 5.

Tabel 5. Vaktsiini efektiivsus – COVID-19 esmakordne tekkimine alates 7. päevast pärast 2. annuse saamist, vanuserühmade kaupa – osalejatel puudusid infektsioonitunnused enne 7 päeva möödumist 2. annuse manustamisest – hinnatava efektiivsusega (7 päeva) populatsioon

COVID-19 esmakordne tekkimine alates 7. päevast pärast 2. annuse saamist osalejatel, kelle kohta puudusid tõendid SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta*			
Alarühm	COVID-19 mRNA vaktsiin N ^a = 18 198 Juhud n ^{1b} Jälgimisperioodi kestus ^c (n ^{2d})	Platseebo N ^a = 18 325 Juhud n ^{1b} Jälgimisperioodi kestus ^c (n ^{2d})	Vaktsiini efektiivsuse % (95% CI) ^e
Kõik osalejad	8 2,214 (17 411)	162 2,222 (17 511)	95,0 (90,0; 97,9)
16...64-aastased	7 1,706 (13 549)	143 1,710 (13 618)	95,1 (89,6; 98,1)
≥ 65-aastased	1 0,508 (3848)	19 0,511 (3880)	94,7 (66,7; 99,9)
65...74-aastased	1 0,406 (3074)	14 0,406 (3095)	92,9 (53,1; 99,8)
≥ 75-aastased	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1; 100,0)

Märkus. Haigusjuhud kinnitati pöördtranskriptsiooni-polümeraasi ahelreaktsiooniga (*Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction*, RT-PCR) ja vähemalt ühe COVID-19-ga kooskõlas oleva sümptomiga [*Haigusjuhu määratlus: (vähemalt üks järgmistest) palavik, uus või süvenev köha, uus või süvenev düspnoe, külmavärinad, uus või süvenev lihasevalu, uus maitse- või lõhnataju kaotus, valulik kõri, diarröa või oksendamise.]

* Analüüsiiti osalejaid, kelle kohta puudusid seroloogilised ja virooloogilised tõendid (7 päeva enne viimast annust) SARS-CoV-2 infektsiooni eelneva põdemise kohta (st N-siduvate antikehade analüüs [seerumis] oli 1. visiidil negatiivne ning SARS-CoV-2 1. ja 2. visiidil nukleiinhappe amplifikatsiooni meetodil (*nucleic acid amplification tests*, NAAT) [ninakaabe] tuvastamatu) ning kelle NAAT-i (ninakaape) uuringutulemused olid negatiivsed igal plaanivälisel visiidil 7 päeva enne 2. annuse manustamist.

- N = konkreetsetes rühmas osalejate arv.
- n¹ = tulemusnäitajate määratlusele vastavate osalejate arv.
- Antud tulemusnäitaja kogu jälgimisaeg 1000 inimaasta kohta kõigil uuritava tulemusnäitaja riskirühma kuuluvatel osalejatel. COVID-19 haigusjuhtude loendamise periood: 7 päeva pärast 2. annuse manustamist kuni jälgimisperioodi lõpuni.
- n² = tulemusnäitaja riskirühma kuuluvate osalejate arv.
- Vaktsiini efektiivsuse kahepoolne usaldusvahemik (CI) tuletatakse Clopperi ja Pearsoni meetodil, mida kohandatakse jälgimisaja põhised. CI-d kordsuse osas ei kohandatud.

COVID-19 mRNA vaktsiini efektiivsus COVID-19 esmakordse avaldumise ärahoidmisel 2. annuse manustamisest 7 päeva möödumisel 16-aastastel ja vanematel osalejatel, kelle kohta puudusid või esinesid tõendid SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta, oli platseeboga võrreldes 94,6% (95% usaldusvahemik 89,6...97,6%).

Lisaks näitasid esmase efektiivsuse tulemusnäitaja alarühmapõhised analüüsid, et efektiivsuse punkthinnangud olid sugude, etniliste rühmade ning raske COVID-19 suure tekkeriskiga seotud kaasuvate haigustega osalejate lõikes sarnased.

Uuendatud efektiivsusanalüüsid viidi läbi täiendavate kinnitatud COVID-19 juhtudega, mis lisandusid pimendatud, platseebokontrolliga järelkontrolli käigus (efektiivsuspopulatsioonis, kuni 6 kuud pärast teise annuse manustamist).

Vaktsiini uuendatud efektiivsusandmed on esitatud tabelis 6.

Tabel 6. Vaktsiini efektiivsus – COVID-19 esmakordne tekkimine alates 7. päevast pärast 2. annuse saamist, vanuserühmade kaupa – osalejad, kelle kohta puudusid tõendid SARS-CoV-2 infektsiooni* varasema põdemise kohta enne 7 päeva möödumist 2. annuse manustamisest – hinnatava efektiivsusega (7 päeva) populatsioon platseebokontrolliga jälgimisperioodi jooksul

Alarühm	COVID-19 mRNA vaktsiin N ^a = 20 998 Juhud n1 ^b Jälgimisperioodi kestus ^c (n2 ^d)	Platseebo N ^a = 21 096 Juhud n1 ^b Jälgimisperioodi kestus ^c (n2 ^d)	Vaktsiini efektiivsuse % (95% CI ^e)
Kõik osalejad ^f	77 6,247 (20 712)	850 6,003 (20 713)	91,3 (89,0; 93,2)
16...64-aastased	70 4,859 (15 519)	710 4,654 (15 515)	90,6 (87,9; 92,7)
65-aastased ja vanemad	7 1,233 (4192)	124 1,202 (4226)	94,5 (88,3; 97,8)
65...74-aastased	6 0,994 (3350)	98 0,966 (3379)	94,1 (86,6; 97,9)
75-aastased ja vanemad	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

Märkus. Haigusjuhud kinnitati pöördtranskriptsiooni-polümeraasi ahelreaktsiooniga (RT-PCR) ja vähemalt ühe COVID-19-ga kooskõlas oleva sümptomiga (sümptomid olid muu hulgas palavik, uus või süvenev köha, uus või süvenev düspnoe, külmavärinad, uus või süvenev lihasevalu, uus maitse- või lõhnataju kaotus, valulik kõri, diarröa või oksendamine).

* Analüüsiti osalejaid, kelle kohta puudusid tõendid SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta (st N-siduvate antikehade analüüs [seerumis] oli 1. visiidiil negatiivne ning SARS-CoV-2 1. ja 2. visiidiil ninakaapega tuvastamatu) ning kelle ninakaape uuringutulemused olid negatiivsed igal plaanivälisel visiidiil enne 7 päeva möödumist 2. annuse manustamisest.

- N = konkreetsetes rühmas osalejate arv.
- n1 = tulemusnäitajate määratlusele vastavate osalejate arv.
- Antud tulemusnäitaja kogu jälgimisaeg 1000 inimaasta kohta kõigil uuritava tulemusnäitaja riskirühma kuuluvatel osalejatel. COVID-19 haigusjuhtude loendamise periood: 7 päeva pärast 2. annuse manustamist kuni jälgimisperioodi lõpuni.
- n2 = tulemusnäitaja riskirühma kuuluvate osalejate arv.
- Vaktsiini efektiivsuse kahepoolne 95% usaldusvahemik (CI) tuletatakse Clopperi ja Pearsoni meetodil, mida kohandatakse jälgimisaja põhisedelt.
- Hõlmas kinnitatud juhte 12...15-aastastel osalejatel: 0 COVID-19 mRNA vaktsiini rühmas; 16 platseeborühmas.

Uuendatud efektiivsusanalüüsis oli COVID-19 mRNA vaktsiini efektiivsus COVID-19 esmakordse avaldumise ennetamisel (hinnatuna alates 7 päeva möödumisest 2. annuse manustamisest perioodil, mil Wuhan/metsiktüüpi ja alfa variandid olid domineerivad tüved) efektiivsuspopulatsioonis osalejatel, kelle kohta puudusid või esinesid tõendid SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta, platseeboga võrreldes 91,1% (95% CI 88,8...93,0%).

Lisaks näitasid alarühma uuendatud efektiivsusanalüüsid, et efektiivsuspunktide hinnangud olid sugude, etniliste rühmade ja geograafilise asukoha ning raske COVID-19 suure tekkeriskiga seotud kaasuvate haiguste ja rasvumusega osalejate lõikes sarnased.

Efektiivsus raske COVID-19 vastu

Teiseste efektiivsuse tulemusnäitajate uuendatud efektiivsusanalüüsid kinnitasid, et COVID-19 mRNA vaktsiin aitab ennetada rasket COVID-19.

13. märtsi 2021 seisuga kohaldub vaktsiini efektiivsus raske COVID-19 vastu ainult osalejatele, kes olid või ei olnud varem SARS-CoV-2 infektsiooni põdenud (tabel 7), kuna COVID-19 juhtude arv osalejatel, kellel ei olnud varasemat SARS-CoV-2 infektsiooni, oli sama mis osalejatel, kellel oli või ei olnud varasemat SARS-CoV-2 infektsiooni (nii COVID-19 mRNA vaktsiini kui ka platseeborühmas).

Tabel 7. Vaktsiini efektiivsus – raske COVID-19 esmakordne tekkimine platseebokontrolliga jälgimisperioodi jooksul osalejatel, kes olid või ei olnud varem SARS-CoV-2 infektsiooni põdenud (USA Toidu- ja Raviameti (FDA)* andmeil), pärast 1. annuse saamist või alates 7. päevast pärast 2. annuse saamist

	COVID-19 mRNA vaktsiin Juhud n1 ^a Jälgimisperioodi kestus (n2 ^b)	Platseebo Juhud n1 ^a Jälgimisperioodi kestus (n2 ^b)	Vaktsiini efektiivsuse % (95% CI ^c)
Pärast 1. annust ^d	1 8,439 ^e (22 505)	30 8,288 ^e (22 435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 päeva pärast 2. annust ^f	1 6,522 ^g (21 649)	21 6,404 ^g (21 730)	95,3 (70,9; 99,9)

Märkus. Haigusjuhud kinnitati pöördtranskriptsiooni-polümeraasi ahelreaktsiooniga (RT-PCR) ja vähemalt ühe COVID-19-ga kooskõlas oleva sümptomiga (sümptomid olid muu hulgas palavik, uus või süvenev köha, uus või süvenev düspnoe, külmavärinad, uus või süvenev lihasevalu, uus maitse- või lõhnataju kaotus, valulik kõri, diarröa või oksendamine).

* COVID-19 põhjustatud raske haigus on FDA määratluse kohaselt kinnitatud COVID-19 ja vähemalt üks järgmistest:

- puhkeseisundis esinevad kliinilised nähud, mis viitavad raskele süsteemsele haigusele (hingamissagedus ≥ 30 hingetõmmet minutis, südame löögisagedus ≥ 125 lööki minutis, hapnikuga küllastatus ruumiõhu tingimustes ja merepinna kõrgusel $\leq 93\%$ või arteriaalse vere hapniku osarõhu ja sissehingatud hapniku fraktsiooni suhe < 300 mmHg);
- hingamispuudulikkus [määratletud kui suures koguses hapniku, mitteinvasiivse ventilatsiooni, mehaanilise ventilatsiooni või kehavälise membraanoksügenatsiooni vajadus];
- tõendid šoki tekkimise kohta (süstoolne vererõhk < 90 mmHg, diastoolne vererõhk < 60 mmHg või vasopressorite kasutamise vajadus);
- oluline äge neeru-, maksa- või neuroloogiline funktsioonihäire;
- intensiivraviosakonda viimine;
- surm.

a. n1 = tulemusnäitajate määratlusele vastavate osalejate arv.

b. n2 = tulemusnäitaja riskirühma kuuluvate osalejate arv.

c. Vaktsiini efektiivsuse kahepoolne usaldusvahemik (CI) tuletatakse Clopperi ja Pearsoni meetodil, mida kohandatakse jälgimisaja põhiselt.

d. Efektiivsust hinnati 1. annuse põhjal kogu (muudetud ravikavatsusega) efektiivsuspopulatsioonis, kuhu kuulusid kõik randomiseeritud osalejad, kes said vähemalt ühe annuse uuringuvaktsiini.

e. Antud tulemusnäitaja kogu jälgimisaeg 1000 inimaasta kohta kõigil uuritava tulemusnäitaja riskirühma kuuluvatel osalejatel. COVID-19 haigusjuhtude loendamise periood: pärast 1. annuse manustamist kuni jälgimisperioodi lõpuni.

f. Efektiivsuse hindamisel tugineti hinnatava efektiivsusega (7 päeva) populatsioonil, kuhu kuulusid kõik sobivad randomiseeritud osalejad, kellele tehakse kõik randomiseeritud vaktsineerimised eelnevalt kindlaksmääratud perioodil ja kellel ei ole arsti hinnangul muid olulisi kõrvalekaldeid uuringuplaanist.

g. Antud tulemusnäitaja kogu jälgimisaeg 1000 inimaasta kohta kõigil uuritava tulemusnäitaja riskirühma kuuluvatel osalejatel. COVID-19 haigusjuhtude loendamise periood: 7 päeva pärast 2. annuse manustamist kuni jälgimisperioodi lõpuni.

Efektiivsus ja immunogeensus noorukitel vanuses 12...15 aastat – pärast 2 annust

Uuringu 2 esimeses analüüsis 12...15-aastastel (mis vastab järelkontrolli kestuse mediaanile > 2 kuud pärast 2. annust) noorukitel, kelle kohta puudusid tõendid varasema infektsiooni põdemise kohta, ei esinenud haigusjuhte 1005 vaktsiini saanud osalejal ning esines 16 juhtu 978 platseebot saanud osalejal. Efektiivsuse punkthinnang on 100% (95% usaldusvahemik 75,3; 100,0). Osalejatest, kelle kohta olid või puudusid tõendid varasema infektsiooni põdemise kohta, ei esinenud haigusjuhte 1119 vaktsiini saanud osalejal ning esines 18 juhtu 1110 platseebot saanud osalejal. Ka see näitab, et efektiivsuse punkthinnang on 100% (95% usaldusvahemik 78,1; 100,0).

Uuendatud efektiivsusanalüüsid viidi läbi täiendavate kinnitatud COVID-19 juhtudega, mis lisandusid pimendatud, platseebokontrolliga jälgimise ajal, mis vastab efektiivsuspopulatsioonis järelkontrolli kestusele kuni 6 kuud pärast 2. annust.

Uuringu 2 uuendatud efektiivsusanalüüsis 12...15-aastastelnoorukitel, kelle kohta puudusid tõendid varasema infektsiooni põdemise kohta, ei esinenud haigusjuhte 1057 vaktsiini saanud osalejal ning esines 28 juhtu 1030 platseebot saanud osalejal. Perioodil, mil alfa-variant oli domineeriv tüvi, oli efektiivsuse punkthinnang 100% (95% usaldusvahemik 86,8; 100,0). Osalejatest, kelle kohta olid või puudusid tõendid varasema infektsiooni põdemise kohta, ei esinenud haigusjuhte 1119 vaktsiini saanud osalejal ning esines 30 juhtu 1109 platseebot saanud osalejal. Ka see näitab, et efektiivsuse punkthinnang on 100% (95% usaldusvahemik 87,5; 100,0).

Uuringus 2 analüüsiti SARS-CoV-2 neutraliseerivate antikehade tiitreid 1 kuu pärast 2. annust juhuslikult valitud osalejate alarühmas, kellel ei olnud seroloogilisi ega virooloogilisi tõendeid varasema SARS-CoV-2 infektsiooni kohta kuni 1 kuu pärast 2. annust, ning võrreldi 12...15-aastaste noorukite (n = 190) ravivastust 16...25-aastaste osalejate omaga (n = 170).

12...15-aastaste vanuserühma võrdluses 16...25-aastaste vanuserühmaga oli geomeetriliste keskmiste tiitrite (*geometric mean titres*, GMT) suhe 1,76 ja kahepoolne 95% CI 1,47...2,10. Seega, kuna geomeetrilise keskmise suhte [*geometric mean ratio*, GMR] kahepoolse 95% CI alumine piir oli > 0,67, täideti 1,5-kordne mittehalvemuse kriteerium.

Efektiivsus ja immunogeensus lastel vanuses 5...11 aastat (st 5 kuni < 12-aastased) – pärast 2 annust
Uuring 3 on I/II/III faasi uuring, mis hõlmab avatud, vaktsiini annust tuvastavat osa (I faas) ning mitmekeskuselise rahvusvahelise randomiseeritud, platseebokontrolliga (füsioloogiline lahus), vaatlejale pimendatud, efektiivsust hindavat osa (II/III faas), kuhu on kaasatud osalejad vanuses 5...11 aastat. Enamik (94,4%) randomiseeritud, vaktsiini saanud lastest said teise annuse 19...23 päeva pärast 1. annust.

Esialgused vaktsiini efektiivsust kirjeldavad tulemused 5...11-aastastel lastel, kelle kohta puudusid tõendid SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta, on esitatud tabelis 8. COVID-19 juhtumeid ei täheldatud ei vaktsiinirühmas ega platseeborühmas osalejatel, kelle kohta olid tõendid SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta.

Tabel 8. Vaktsiini efektiivsus – COVID-19 esmakordne tekkimine 7 päeva jooksul pärast 2. annuse saamist: puudusid tõendid infektsiooni esinemise kohta enne 7 päeva möödumist 2. annuse manustamisest – II/III faas – lapsed vanuses 5...11 aastat – hinnatava efektiivsusega populatsioon

COVID-19 esmakordne tekkimine 7 päeva jooksul pärast 2. annuse saamist 5...11-aastastel lastel, kelle kohta puudusid tõendid SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta			
	COVID-19 mRNA vaktsiin 10 µg/annus N ^a = 1305 Juhud n ^{1b} Jälgimisaeg ^c (n ^{2d})	Platseebo N ^a = 663 Juhud n ^{1b} Jälgimisaeg ^c (n ^{2d})	Vaktsiini efektiivsuse % (95% CI)
Lapsed vanuses 5...11 aastat	3 0,322 (1273)	16 0,159 (637)	90,7 (67,7; 98,3)

Märkus. Haigusjuhud kinnitati pöördtranskriptsiooni-polümeraasi ahelreaktsiooniga (RT-PCR) ja vähemalt ühe COVID-19-ga kooskõlas oleva sümptomiga (sümptomid olid muu hulgas palavik, uus või süvenev köha, uus või süvenev düspnoe, külmavärinad, uus või süvenev lihasevalu, uus maitse- või lõhnataju kaotus, valulik kõri, diarröa või oksendamine).

* Analüüsi osalejaid, kelle kohta puudusid tõendid SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta (st N-siduvate antikehade analüüs [seerumis] oli 1. visiidil negatiivne ning SARS-CoV-2 1. ja 2. visiidil ninakaapega tuvastamatu) ning kelle ninakaape uuringutulemused olid negatiivsed igal plaanivälisel visiidil enne 7 päeva möödumist 2. annuse manustamisest.

- N = konkreetsetes rühmas osalejate arv.
- n¹ = tulemusnäitajate määratlusele vastavate osalejate arv.
- Antud tulemusnäitaja kogu jälgimisaeg 1000 inimaasta kohta kõigil uuritava tulemusnäitaja riskirühma kuuluvatel osalejatel. COVID-19 haigusjuhtude loendamise periood: 7 päeva pärast 2. annuse manustamist kuni jälgimisperioodi lõpuni.
- n² = tulemusnäitaja riskirühma kuuluvate osalejate arv.

Eelnevalt täpsustatud hüpoteesil põhinev efektiivsusanalüüs viidi läbi pimendatud, platseebokontrolliga jälgimisperioodi jooksul lisandunud täiendavate kinnitatud COVID-19 juhtudega, mis esindab efektiivsuspopulatsioonis kuni 6-kuulist perioodi pärast 2. annuse manustamist.

Uuringu 3 efektiivsusanalüüsis 5...11-aastastel lastel, kelle kohta puudusid tõendid varasema infektsiooni põdemise kohta, esines 10 juhtu 2703 vaktsiini saanud osalejal ning 42 juhtu 1348 platseebot saanud osalejal. Perioodil, mil delta variant oli domineeriv tüvi, oli efektiivsuse punkthinnang 88,2% (95% usaldusvahemik 76,2; 94,7). Osalejatest, kelle kohta olid või puudusid tõendid varasema infektsiooni põdemise kohta, esines 12 juhtu 3018 vaktsiini saanud osalejal ning 42 juhtu 1511 platseebot saanud osalejal. Efektiivsuse punkthinnang on 85,7% (95% usaldusvahemik 72,4; 93,2).

Uuringus 3 näitas SARS-CoV-2 50% neutraliseerivate antikehade tiitrite (NT50) analüüs 1 kuu pärast 2. annuse manustamist juhuslikult valitud osalejate alarühmas, kus võrreldi 5...11-aastaseid lapsi (st 5 kuni < 12-aastased) uuringu 3 II/III faasis ja uuringu 2 II/III faasis osalenud 16...25-aastaseid uuritavaid, kelle kohta puudusid seroloogilised või virooloogilised tõendid SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta kuni 1 kuu pärast 2. annust, ning kes vastasid nii GMR-i kui ka seroloogiliste vastuste erinevuse osas etteantud immunogeensandmete ülekandmise kriteeriumidele. Seroloogilise vastuse saavutanuteks loeti need, kes saavutasid SARS-CoV-2 NT50 vähemalt 4-kordse suurenemise võrreldes uuringueelsete näitajatega (enne 1. annuse saamist).

SARS-CoV-2 NT50 GMR 1 kuu pärast 2. annust oli 5...11-aastastel lastel (st 5 kuni 12-aastastel) võrreldes noorte täiskasvanutega vanuses 16...25 aastat 1,04 (kahepoolne 95% usaldusvahemik: 0,93; 1,18). Osalejate hulgas, kelle kohta puudusid tõendid SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta kuni 1 kuu pärast 2. annust, tekkis 99,2%-l 5...11-aastastest lastest ja 99,2%-l 16...25-aastastest osalejatest seroloogiline vastus 1 kuu pärast 2. annust. Seroloogilise vastusega osalejate osakaalu erinevus kahe vanuserühma vahel (lapsed – noored täiskasvanud) oli 0,0% (kahepoolne 95% usaldusvahemik: -2,0%; 2,2%). Need andmed on esitatud tabelis 9.

Tabel 9. 50% neutraliseerivate antikehade tiitri geomeetrilise keskmise suhte kokkuvõte ja seroloogilise vastusega osalejate osakaalude erinevus – 5...11-aastaste laste võrdlus (uuring 3) 16...25-aastaste osalejatega (uuring 2) – osalejad, kelle kohta puudusid tõendid infektsiooni varasema põdemise kohta kuni 1 kuu pärast 2. annust – immunogeensusandmete ülekandmise alarühm – II/III faas – hinnatava immunogeensususega populatsioon

	COVID-19 mRNA vaktsiin	5...11 aastat/ 16...25 aastat			
	10 µg/annus 5...11 aastat N ^a = 264	10 µg/annus 16...25 aastat N ^a = 253			
	Ajapunkt ^b	GMT ^c (95% CI ^c)	GMT ^c (95% CI ^c)	GMR ^d (95% CI ^d)	Immunogeensus-andmete ülekandmise eesmärk saavutatud ^e (jah/ei)
50% neutraliseeriva tiitri geomeetiline keskmine^f (GMT^c)	1 kuu pärast 2. annust	1197,6 (1106,1; 1296,6)	1146,5 (1045,5; 1257,2)	1,04 (0,93; 1,18)	Jah
	Ajapunkt ^b	n ^g (%) (95% CI ^h)	n ^g (%) (95% CI ^h)	Erinevus % ⁱ (95% CI ⁱ)	Immunogeensus-andmete ülekandmise eesmärk saavutatud ^k (jah/ei)
Seroloogilise vastuse määr (%)					
50% neutraliseeriva tiitri korral^f	1 kuu pärast 2. annust	262 (99,2) (97,3; 99,9)	251 (99,2) (97,2; 99,9)	0,0 (-2,0; 2,2)	Jah

Lühendid: CI = usaldusvahemik (*confidence interval*); GMR = geomeetrilise keskmise suhe (*geometric mean ratio*); GMT = geomeetrilise keskmise tiiter (*geometric mean titre*); LLOQ = kvantifitseerimise alampiir (*lower limit of quantitation*); NAAT = nukleiinhappe võimendusmeetod (*nucleic acid amplification test*); NT50 = 50% neutraliseeriv tiiter; SARS-CoV-2 = raskekujulise ägeda respiratoorse sündroomiga koroonaviirus 2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*).

Märkus. Analüüsi osalejaid, kelle kohta puudusid seroloogilised ja virooloogilised tõendid (kuni 1 kuu pärast 2. annuse järgselt kogutud vereproovi) SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta (st N-siduvate antikehade analüüs [seerumis] oli 1. annuse visiidil ja 1 kuu pärast 2. annust negatiivne ning SARS-CoV-2 1. ja 2. annuse visiidil ninakaapega tuvastamatu ning kelle ninakaape uuringutulemused olid negatiivsed igal plaanivälisel visiidil kuni 1 kuu pärast 2. annuse järgselt kogutud vereproovi) ja kelle anamneesis ei olnud COVID-19.

Märkus. Seroloogiline vastus on määratletud kui ≥ 4 -kordne suurenemine võrreldes uuringueelsete näitajatega (enne 1. annust). Kui uuringueelne näitaja on väiksem kui LLOQ, peetakse vaktsineerimisjärgset analüüsitulemust $\geq 4 \times$ LLOQ seroloogiliseks vastuseks.

- N = osalejate arv, kellel on enne vaktsineerimist ja 1 kuu pärast 2. annust kehtivad ja kindlad analüüsitulemused. Need väärtused on ka nimetajad, mida kasutatakse seroloogilise vastuse määrade osakaalude arutamisel.
- Uuringuplaaniga kindlaks määratud vereproovi võtmise ajad.
- GMT-d ja kahepoolsed 95% usaldusvahemikud arvutati tiitrite keskmise logaritmi ja vastavate usaldusvahemike astendamise (Student T jaotuse alusel). Analüüsitulemustele, mille väärtus jäi alla LLOQ, määrati väärtuseks $0,5 \times$ LLOQ.
- GMR-id ja kahepoolsed 95% usaldusvahemikud arvutati tiitrite logaritmidest keskmiste erinevuste (vanus 5...11 aastat miinus vanus 16...25 aastat) ja vastavate usaldusvahemike astendamise (Student T jaotuse alusel).
- GMT-põhine immunogeensusandmete ülekandmine kinnitatakse juhul, kui GMR-i kahepoolse 95% usaldusvahemiku alampiir on $> 0,67$ ja GMR-i punkthinnang on $\geq 0,8$.
- SARS-CoV-2 NT50 määramiseks kasutati SARS-CoV-2 mNeonGreeni viiruse mikroneutraliseerimise analüüsi. Analüüsis kasutatakse USA_WA1/2020 tüvest pärinevat fluorestseeruvat reporterviirust ja viiruse neutraliseerimise kinnitamiseks kasutatakse Vero rakukultuuride monokihte. Näidis-NT50 määratletakse kui vastastikune seerumilahjendus, mille korral 50% viirusest neutraliseeritakse.

- g. n = osalejate arv, kellel tuvastati 1 kuu pärast 2. annust NT50 põhjal seroloogiline vastus.
- h. Täpne kahepoolne usaldusvahemik, mille arvutamiseks kasutati Clopperi-Pearsoni meetodit.
- i. Osakaalude erinevus, mille väljendamiseks kasutati protsenti (vanus 5...11 aastat miinus vanus 16...25 aastat).
- j. Kahepoolne usaldusvahemik (Miettineni ja Nurmineni meetodi põhjal) osakaalude erinevuse väljatoomiseks, mille väljendamiseks kasutati protsenti.
- k. Seroloogilise vastuse määrale tuginev immunogeensusandmete ülekandmine kinnitatakse juhul, kui seroloogilise vastuse erinevuse kahepoolse 95% usaldusvahemiku alampiir on suurem kui -10,0%.

Immunogeensus lastel vanuses 5...11 aastat (s.t 5 kuni < 12-aastased) – pärast tõhustusannust

Uuringus 3 manustati Comirnaty tõhustusannus 401-le juhuslikult valitud osalejale. Tõhustussannuse efektiivsus lastel vanuses 5...11 aastat tuletatakse immunogeensususe põhjal. Immunogeensususe hindamiseks määrati SARS-CoV-2 võrdlustüve (USA_WA1/2020) NT50. Üks kuu pärast tõhustusannuse saamist näitasid NT50 analüüsid GMT-de olulist suurenemist 5...11-aastastel lastel, kelle kohta puudusid seroloogilised ja viroloogilised tõendid varasema SARS-CoV-2 infektsiooni kohta kuni 1 kuu pärast 2. annuse ja tõhustusannuse saamist. See analüüs on kokku võetud tabelis 10.

Tabel 10. Geomeetriliste keskmiste tiitrite kokkuvõte – NT50 – osalejad, kelle kohta puudusid tõendid varasema infektsiooni põdemise kohta – II/III faas – immunogeensususe alarühm – 5...11-aastased – hinnatava immunogeensususega populatsioon

	Proovivõtu ajapunkt ^a		
	1 kuu pärast tõhustusannust (n ^b = 67)	1 kuu pärast 2. annust (n ^b = 96)	1 kuu pärast tõhustusannust/ 1 kuu pärast 2. annust
Analüüs	GMT^c (95% CI^c)	GMT^c (95% CI^c)	GMR^d (95% CI^d)
SARS-CoV-2 neutraliseerimise analüüs – NT50 (tiiter)	2720,9 (2280,1; 3247,0)	1253,9 (1116,0; 1408,9)	2,17 (1,76; 2,68)

Lühendid: CI = usaldusvahemik (*confidence interval*); GMR = geomeetrilise keskmise suhe (*geometric mean ratio*); GMT = geomeetrilise keskmise tiiter (*geometric mean titre*); LLOQ = kvantifitseerimise alampiir (*lower limit of quantitation*); NT50 = 50% neutraliseeriv tiiter; SARS-CoV-2 = raskekujulise ägeda respiratoorse sündroomiga koroonaviirus-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*).

- a. Uuringuplaaniga kindlaks määratud vereproovi võtmise ajad.
- b. n = osalejate arv, kellel on antud annuse / proovide võtmise ajapunktides konkreetse analüüsi jaoks kehtivad ja kindlad analüüsitulemused.
- c. GMT-d ja kahepoolsed 95% usaldusvahemikud arvutati tiitrite keskmise logaritmi ja vastavate usaldusvahemike astendamise (Student T jaotuse alusel). Analüüsitulemustele, mille väärtus jäi alla LLOQ, määrati väärtuseks $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- d. GMR-id ja kahepoolsed 95% usaldusvahemikud arvutati tiitrite logaritmidest keskmiste erinevuste (1 kuu pärast tõhustusannust miinus 1 kuu pärast 2. annust) ja vastavate usaldusvahemike astendamise (Student T jaotuse alusel).

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Comirnaty'ga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta COVID-19 ennetamises (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Ei kohaldata.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Korduvtoksilisuse, reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Üldine toksilisus

Rottidel, kellele manustati intramuskulaarselt Comirnaty't (inimesele mõeldud 3 täisannust üks kord nädalas, mille tagajärjel on kontsentratsioonid rottidel kehakaalu erinevuste tõttu suhteliselt suuremad), tekkisid süstekoha tursed ja erütem ning suurenes vere valgeliblede (sh basofiilide ja eosinofiilide) arv, mis on kooskõlas põletikulise ravivastusega; lisaks täheldati portaalhepatotsüütide vakuoliseerumist (ilma maksakahjustusteta). Kõik toimed olid pöörduvad.

Genotoksilisus/kartsinogeensus

Genotoksilisuse ega kartsinogeensusu uuringuid ei tehtud. Eeldatakse, et vaktsiini koostisosadel (lipiidid ja mRNA) ei ole genotoksilist potentsiaali.

Reproduktsioonitoksilisus

Reproduktsiooni- ja arengutoksilisust uuriti rottidega tehtud fertiilsuse ja arengutoksilisuse kombineeritud uuringus, kus emasetele rottidele manustati intramuskulaarselt Comirnaty't enne paaritumist ja tiinuse ajal (inimesele mõeldud 4 täisannust, mille tagajärjel on kontsentratsioonid rottidel kehakaalu erinevuste tõttu suhteliselt suuremad; annused manustati ajavahemikus alates 21. päevast enne paaritumist kuni 20. tiinuspäevani). SARS-CoV-2 neutraliseerivad antikehareaktsioonid tekkisid nii emasloomadel (ajavahemikus alates enne paaritumist kuni uuringu lõpuni 21. postnataalsel päeval) kui ka loodetel ja järglastel. Vaktsiiniga seotud toimeid emasloomade viljakusele, tiinusele ega embrüofetaalsele/järglaste arengule ei olnud. Vaktsiini platsentabarjääri läbimise või piimaga eritumise kohta andmed puuduvad.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

((4-hüdroksübutüül)asaandiüül)bis(heksaan-6,1-diüül)bis(2-heksüüldekanoaat) (ALC-0315)

2-[(polüetüleenglükool)-2000]-N,N-ditetradetsüülatsietamiid (ALC-0159)

1,2-distearoüül-sn-glütsero-3-fosfokoliin (DSPC)

Kolesterool

Trometamool

Trometamoolvesinikkloriid

Sahharoos

Süstevesi

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal

Külmunud viaal

18 kuud säilitamisel temperatuuril -90 °C ... -60 °C .

Vaktsiin tarnitakse külmutatult temperatuuril -90 °C ... -60 °C . Külmutatud vaktsiini võib hoida pärast kättesaamist temperatuuril -90 °C ... -60 °C või 2 °C ... 8 °C .

Üheannuselised viaalid

Kui üheannuselisi viaale on säilitatud külmutatult temperatuuril -90 °C ... -60 °C , võib vaktsiini 10 viaaliga pakendid lasta üles sulada temperatuuril 2 °C ... 8 °C 2 tunni jooksul või üksikud viaalid lasta üles sulada toatemperatuuril (kuni 30 °C) kuni 30 minutit.

Mitmeannuselised viaalid

Kui mitmeannuselisi viaale on säilitatud külmutatult temperatuuril $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$... $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$, võib vaktsiini 10 viaaliga pakendid lasta üles sulada temperatuuril $2\text{ }^{\circ}\text{C}$... $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ 6 tunni jooksul või üksikud viaalid lasta üles sulada toatemperatuuril (kuni $30\text{ }^{\circ}\text{C}$) kuni 30 minutit.

Ülessulanud viaal

10 nädalat säilitamist ja transporti temperatuuril $2\text{ }^{\circ}\text{C}$... $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ 18-kuulise kõlblikkusaja jooksul.

- Pärast vaktsiini võtmist temperatuurile $2\text{ }^{\circ}\text{C}$... $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ tuleb märkida välispakendile uus kõlblikkusaeg ning selle möödumisel tuleb vaktsiin ära kasutada või hävitada. Algne kõlblikkusaeg tuleb läbi kriipsutada.
- Kui vaktsiini tarnitakse temperatuuril $2\text{ }^{\circ}\text{C}$... $8\text{ }^{\circ}\text{C}$, tuleb seda hoida temperatuuril $2\text{ }^{\circ}\text{C}$... $8\text{ }^{\circ}\text{C}$. Välispakendil olev kõlblikkusaeg peab olema uuendatud, et kajastada kõlblikkusaega külmkapis säilitamisel, ning algne kõlblikkusaeg peab olema läbi kriipsutatud.

Avamata viaale võib hoida enne kasutamist kuni 12 tundi temperatuuril $8\text{ }^{\circ}\text{C}$... $30\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Ülessulanud viaale võib käsitseda tavapärase valgustusega tubastes tingimustes.

Ülessulanud vaktsiini ei tohi uuesti külmutada.

Külmkapist väljavõetud vaktsiini käsitlemine erinevatel temperatuuridel

- Stabiilsusandmed näitavad, et ravim säilib avamata viaalis kuni 10 nädalat, kui seda hoitakse temperatuuril $-2\text{ }^{\circ}\text{C}$... $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ 10-nädalase säilitusaja jooksul temperatuuril $2\text{ }^{\circ}\text{C}$... $8\text{ }^{\circ}\text{C}$.
- Stabiilsusandmed näitavad, et viaali võib hoida kuni 24 tundi temperatuuril $8\text{ }^{\circ}\text{C}$... $30\text{ }^{\circ}\text{C}$, sealhulgas kuni 12 tundi pärast korgi esmakordset läbistamist.

See teave on mõeldud tervishoiutöötajate juhendamiseks ainult ajutiste temperatuurikõikumiste korral.

Avatud viaal

Dispersiooni kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 12 tunni jooksul temperatuuril $2\text{ }^{\circ}\text{C}$... $30\text{ }^{\circ}\text{C}$, see hõlmab kuni 6 tunni pikkust transpordiaega. Kui pakendi avamise meetod ei välista mikrobioloogilise saastatuse ohtu, tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab kasutusaegse säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja.

6.4 Säilitamise eritingimused

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

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Säilitamise ajal tuleb vähendada valguse ligipääsu ning kaitsta otsese päikesevalguse ja ultraviolettkiirguse eest.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi ülessulamist ja esmakordset avamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Comirnaty Omicron XBB.1.5 dispersioon tarnitakse 2 ml läbipaistvas viaalis (I tüüpi klaasist), mis on suletud punnkorgi (sünteesilisest broombutüülkummist) ja kinnitatud alumiiniumümbrisega, millel on eemaldatav sinine plastkate.

Üks üheannuseline viaal sisaldab ühte 0,3 ml annust, vt lõigud 4.2 ja 6.6.

Üks mitmeannuseline viaal (2,25 ml) sisaldab kuut 0,3 ml annust, vt lõigud 4.2 ja 6.6.

Üheannuselise viaali pakendi suurus: 10 viaali.

Mitmeannuselise viaali pakendi suurus: 10 viaali.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kasutamiseelse käsitlemise juhend

Süstedispersiooni steriilsuse tagamiseks peab Comirnaty Omicron XBB.1.5 ettevalmistav tervishoiutöötaja järgima aseptika nõudeid.

- **Veenduge**, et viaalil oleks **sinine plastkate** ja ravimi ja ravimi nimetus oleks **Comirnaty Omicron XBB.1.5 (10 mikrogrammi)/annuses süstedispersioon** (5...11-aastased lapsed).
- Kui viaalil on muu ravimi nimetus, vt vastava ravimvormi ravimi omaduste kokkuvõtet.
- Kui viaale hoitakse külmutatuna, tuleb need enne kasutamist lasta üles sulada. Külmunud viaalid tuleb ülessulamiseks viia ruumi, mille temperatuur on 2 °C...8 °C. Enne kasutamist tuleb veenduda, et viaalid oleks täielikult üles sulanud.
 - Üheannuselised viaalid: 10 viaaliga üheannuseliste viaalide pakendi ülessulamine võib võtta 2 tundi.
 - Mitmeannuselised viaalid: 10 viaaliga üheannuseliste viaalide pakendi ülessulamine võib võtta 6 tundi.
- Pärast viaalide võtmist temperatuurile 2 °C...8 °C tuleb uuendada karbil olevat kõlblikkusaega.
- Avamata viaale võib **hoida kuni 10 nädalat temperatuuril 2 °C...8 °C**, ületamata trükitud kõlblikkusaega (EXP).
- Teise võimalusena võib üksikuid külmutatud viaale lasta üles sulada 30 minuti jooksul temperatuuril kuni 30 °C.
- Enne kasutamist võib avamata viaale hoida kuni 12 tundi temperatuuril kuni 30 °C. Ülessulanud viaale võib käsitseda tavapärase valgustusega tubastes tingimustes.

0,3 ml annuste ettevalmistamine

- Segamiseks pöörake viaale enne kasutamist ettevaatlikult 10 korda ümber. Mitte loksutada.
 - Enne segamist võib ülessulanud dispersioon sisaldada valgeid kuni valkjaid läbipaistmatuid amorfseid osakesi.
 - Pärast segamist peab vaktsiin olema selge kuni kergelt pärlendav, ilma nähtavate osakesteta dispersioon. Kui vaktsiinis on nähtavaid osakesi või kui selle värv on muutunud, ei tohi seda kasutada.
 - Kontrollige, kas viaal on üheannuseline või mitmeannuseline ja järgige vastavaid alltoodud kasutusjuhiseid:
 - Üheannuselised viaalid
 - Tõmmake viaalist üks 0,3 ml annus vaktsiini.
 - Hävitage viaal ja järelejäänud vaktsiin.
 - Mitmeannuselised viaalid
 - Mitmeannuselised viaalid sisaldavad kuut 0,3 ml annust.
 - Järgides aseptika nõudeid puhastage viaali punnkork ühekordse antiseptilise tamponiga.
 - Tõmmake viaalist 0,3 ml Comirnaty Omicron XBB.1.5 lastele vanuses 5...11 aastat.
- Kuu annuse väljatõmbamiseks ühest viaalist tuleb kasutada **väikese tühimahuga süstlaid ja/või nõelu**. Süstla ja nõela kombinatsiooni tühimaht ei tohi olla suurem kui 35 mikrolitrit. Standardsete süstalde ja nõelte kasutamise korral ei pruugi ühes viaalis olla kuuenda annuse väljatõmbamiseks piisavalt vaktsiini.
- Üks vaktsiiniannus peab olema 0,3 ml.
 - Kui viaali jäänud vaktsiinist ei piisa täielikuks 0,3 ml annuseks, tuleb viaal ja järelejäänud vaktsiin hävitada.
 - Märkige viaalile õige kuupäev/kellaaeg. Hävitage kasutamata vaktsiin 12 tunni möödumisel pärast esmast läbistamist.

Hävitamine

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Saksamaa
Telefon: +49 6131 9084-0
Faks: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

8. MÜÜGILOA NUMBRID

Üheannuselised viaalid

EU/1/20/1528/022

Mitmeannuselised viaalid

EU/1/20/1528/023

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 21. detsember 2020
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 10. oktoober 2022

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 mikrogrammi/annuses süstedispersiooni kontsentraat
COVID-19 mRNA vaktsiin

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Ravim on mitmeannuselises pruuni plastkattega viaalis ja seda tuleb enne kasutamist lahjendada.

Pärast lahjendamist sisaldab üks 0,4 ml viaal kümnet 0,2 ml annust, vt lõigud 4.2 ja 6.6.

Üks annus (0,2 ml) sisaldab 3 mikrogrammi rakstosinameraani, COVID-19 mRNA vaktsiini (modifitseeritud nukleosiidiga, lipiidsetes nanoosakestes).

Rakstosinameraan on üheahelaline 5'-cap struktuuriga informatsiooni-RNA (*messenger RNA*, mRNA), toodetud *in vitro* rakuvaba transkriptsiooni teel vastavat SARS-CoV-2 (Omicron XBB.1.5) viiruse ogavalku (S-valku) kodeerivalt matriits-DNA-lt.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstedispersiooni kontsentraat (steriilne kontsentraat).

Vaktsiin on valge kuni valkjas külmutatud dispersioon (pH 6,9...7,9).

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 mikrogrammi/annuses süstedispersiooni kontsentraat on näidustatud 6-kuu kuni 4-aasta vanuste imikute ja laste aktiivseks immuniseerimiseks, et ennetada SARS-CoV-2 poolt põhjustatud COVID-19.

Vaktsiini kasutamine peab toimuma kooskõlas ametlike juhenditega.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Imikud ja lapsed vanuses 6 kuud kuni 4 aastat, kes ei ole läbinud esmast vaktsineerimisskeemi COVID-19 vaktsiiniga ega SARS-CoV-2 infektsiooni põdenud

Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 mikrogrammi/annuses manustatakse pärast lahjendamist 3 intramuskulaarse süstena (esmane vaktsineerimisskeem, kõik süsted 0,2 ml). Teine annus on soovitatav manustada 3 nädalat pärast esimest annust ning kolmas annus vähemalt 8 nädalat pärast teist annust (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Kui laps saab esmase vaktsineerimisskeemi erinevate annuste vahel 5-aastaseks, tuleb esmane vaktsineerimisskeem lõpetada sama 3-mikrogrammise annusega.

Imikud ja lapsed vanuses 6 kuud kuni 4 aastat, kes on läbinud esmase vaktsineerimisskeemi COVID-19 vaktsiiniga või SARS-CoV-2 infektsiooni põdenud

Imikutele ja lastele vanuses 6 kuud kuni 4 aastat manustatakse Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 mikrogrammi/annuses pärast lahjendamist ühe 0,2 ml intramuskulaarse süstena.

Isikutele, keda on eelnevalt COVID-19 vastu vaktsineeritud, tuleb Comirnaty Omicron XBB.1.5 manustada vähemalt 3 kuud pärast COVID-19 vaktsiini viimase annuse saamist.

Raske immuunpuudulikkusega imikud ja lapsed vanuses 6 kuud kuni 4 aastat

Isikutele, kellel on raske immuunpuudulikkus, võib manustada täiendavaid annuseid riiklike juhendite kohaselt (vt lõik 4.4).

Asendatavus

Esmane vaktsineerimisskeem võib hõlmata Comirnaty't, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 või Comirnaty Omicron XBB.1.5 (või kombinatsiooni), kuid see ei tohi ületada esmaseks vaktsineerimisskeemiks vajalike annuste koguarvu. Esmane vaktsineerimisskeem tuleb manustada ainult üks kord.

Comirnaty asendatavus teiste tootjate COVID-19 vaktsiinidega ei ole tõestatud.

Lapsed

Lastele vanuses 5...11 aastat on saadaval lastele mõeldud ravimvormid. Üksikasjad leiate teiste ravimvormide ravimi omaduste kokkuvõttest.

Vaktsiini ohutus ja efektiivsus imikutel vanuses < 6 kuud ei ole veel tõestatud.

Manustamisviis

Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 mikrogrammi/annuses süstedispersiooni kontsentrati tuleb manustada pärast lahjendamist intramuskulaarselt (vt lõik 6.6).

Pärast lahjendamist sisaldavad Comirnaty Omicron XBB.1.5 viaalid kümnet 0,2 ml vaktsiiniannust. Kümne annuse väljatõmbamiseks ühest viaalist tuleb kasutada väikese tühimahuga süstlaid ja/või nõelu. Süstla ja nõela kombinatsiooni tühimaht ei tohi olla suurem kui 35 mikrolitrit. Standardsete süstalde ja nõelte kasutamise korral ei pruugi ühes viaalis olla kümnenda annuse väljatõmbamiseks piisavalt vaktsiini. Järgmised nõuded kohalduvad olenemata süstla ja nõela tüübist:

- üks vaktsiiniannus peab olema 0,2 ml;
- kui viaali jäänud vaktsiinist ei piisa täielikuks 0,2 ml annuseks, tuleb viaal ja järelejäänud vaktsiin hävitada;
- annuse saamiseks ei tohi kokku koguda vaktsiinijääke erinevatest viaalidest.

Imikutel vanuses 6...12 kuud on soovitatav süstekoht reie anterolateraalne külge. Üheaastastel ja vanematel isikutel on soovitatav süstekoht reie anterolateraalne külge või deltalihas.

Vaktsiini ei tohi süstida intravaskulaarselt, subkutaanselt ega intradermaalselt.

Vaktsiini ei tohi segada samas süstlas mitte ühegi teise vaktsiini ega ravimpreparaadiga.

Ettevaatusabinõud enne vaktsiini manustamist vt lõik 4.4.

Vaktsiini ülesulamise, käsitlemise ja hävitamise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Üldised soovitusel

Ülitundlikkus ja anafülaksia

Teatatud on anafülaksia juhtudest. Vaktsiini manustamise järgselt tekkida võiva anafülaktilise reaktsiooni korral peab olema kiiresti kättesaadav asjakohane meditsiiniline abi ja järelevalve.

Vaktsineeritud tuleb pärast vaktsiini manustamist vähemalt 15 minutit hoolikalt jälgida. Neile, kellel tekkis pärast Comirnaty eelneva annuse manustamist anafülaksia, et tohi järgmist annust manustada.

Müokardiit ja perikardiit

Comirnaty'ga vaktsineerimise järel esineb müokardiidi ja perikardiidi suurenenud risk. Need seisundid võivad tekkida juba mõne päeva jooksul pärast vaktsineerimist ja on esinenud peamiselt 14 päeva jooksul pärast vaktsineerimist. Neid on täheldatud sagedamini pärast teist vaktsineerimist ja sagedamini noorematel meestel (vt lõik 4.8). Olemasolevad andmed näitavad, et enamik juhte paraneb. Mõnedel juhtudel oli vajalik intensiivravi ning on esinenud surmaga lõppenud juhte.

Tervishoiutöötajad peavad olema valvsad müokardiidi ja perikardiidi nähtude ja sümptomite suhtes. Vaktsineeritavatele (sh lapsevanematele ja hooldajatele) tuleb selgitada, et nad pöörduksid otsekohe arsti poole, kui neil tekivad pärast vaktsineerimist müokardiidile või perikardiidile viitavad sümptomid, näiteks (äge ja püsiv) rindkerevalu, raskendatud hingamine või südamepekslemine.

Tervishoiutöötajad peavad selle seisundi diagnoosimisel ja ravimisel järgima ravijuhendit ja/või konsulteerima spetsialistidega.

Ärevusega seotud reaktsioonid

Seoses vaktsineerimisprotseduuriga võivad tekkida ärevusega seotud reaktsioonid, sh vasovagaalsed reaktsioonid (sünkoop), hüperventilatsioon või stressiga seotud reaktsioonid (nt pearinglus, palpitatsioonid, südame löögisageduse kiirenemine, vererõhu muutused, paresteesia, hüpesteesia ja higistamine). Stressiga seotud reaktsioonid on ajutised ja isemööduvad. Inimestel soovitatakse pöörduda vaktsineerija poole ning paluda neil sümptomeid hinnata. Minestamise tagajärjel tekkida võivate vigastuste vältimiseks tuleb kindlasti tarvitusele võtta ettevaatusabinõud.

Kaasuvad haigused

Palavikuga kulgeva ägeda haigusega või ägeda infektsiooniga isikutel tuleb vaktsineerimine edasi lükata. Kerge infektsiooni ja/või madala palaviku korral ei pea vaktsineerimisega ootama.

Trombotsütopeenia ja hüübimishäired

Nagu teiste intramuskulaarsete süstete puhul, tuleb vaktsiini manustada ettevaatusega isikutele, kes saavad ravi antikoagulantidega või kellel on trombotsütopeenia või mis tahes hüübimishäire (nt hemofiilia), kuna neil isikutel võib pärast intramuskulaarset manustamist tekkida veritsus või verevalumid.

Immuunpuudulikkusega isikud

Immuunpuudulikkusega isikutel, sh immunosuppressantidega ravi saavatel isikutel ei ole vaktsiini efektiivsust ja ohutust hinnatud. Immuunpuudulikkusega isikutel võib Comirnaty Omicron XBB.1.5 olla vähem efektiivne.

Kaitse kestus

Vaktsiini pakutava kaitse kestus ei ole teada, kuna seda alles piiritletakse käimasolevate kliiniliste uuringutega.

Vaktsiini efektiivsuse piirangud

Nagu kõikide vaktsiinide puhul, ei pruugi ka Comirnaty Omicron XBB.1.5 olla efektiivne kõigil vaktsineeritudel. Täieliku kaitse tekkimiseks pärast vaktsineerimist võib kuluda kuni 7 päeva.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole uuritud.

Comirnaty Omicron XBB.1.5 manustamist koos teiste vaktsiinidega ei ole uuritud.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 mikrogrammi/annuses süstedispersiooni kontsentraat ei ole mõeldud üle 5-aastastele isikutele.

Üksikasjad kasutamise kohta üle 5-aastastel isikutel leiate teiste ravimvormide ravimi omaduste kokkuvõttest.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Comirnaty Omicron XBB.1.5 ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise, jalgrattaga sõitmise ja masinate käsitsemise võimet. Samas võivad mõned lõigus 4.8 mainitud kõrvaltoimed ajutiselt mõjutada teie autojuhtimise, jalgrattaga sõitmise või masinate käsitsemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Comirnaty Omicron XBB.1.5 annuse ohutusandmed on tuletatud eelnevate Comirnaty vaktsiinide ohutusandmetest.

Comirnaty

Imikud vanuses 6...23 kuud – pärast 3 annust

Uuringu 3 (II/III faas) analüüsi andmeil olid 1776 imikut (1178 algselt heakskiidetud Comirnaty 3 mikrogrammi rühmas ja 598 platseeborühmas) 6...23 kuu vanused. Tuginedes pimendatud, platseebokontrolliga jälgimisperioodi andmetele (andmete kogumise lõppkuupäev 29. aprill 2022), jälgiti 570 imikut vanuses 6...23 kuud, kes said 3-annuselise esmase vaktsineerimisskeemi (386 Comirnaty 3 mikrogrammi rühmas ja 184 platseeborühmas) mediaanajaga 1,3 kuud pärast kolmanda annuse manustamist.

Kõige sagedasemad kõrvaltoimed 6...23 kuu vanustel imikutel, kes said esmase vaktsineerimisskeemi mis tahes annusega, olid ärrituvus (> 60%), uimasus (> 40%), söögiisu vähenemine (> 30%), süstekoha tundlikkus (> 20%), süstekoha punetus ja palavik (> 10%).

Lapsed vanuses 2...4 aastat – pärast 3 annust

Uuringu 3 (II/III faas) analüüsi andmeil olid 2750 last (1835 Comirnaty 3 mikrogrammi rühmas ja 915 platseeborühmas) 2...4-aastased. Tuginedes pimendatud, platseebokontrolliga jälgimisperioodi andmetele (andmete kogumise lõppkuupäev 29. aprill 2022), jälgiti 886 last vanuses 2...4 aastat, kes said 3-annuselise esmase vaktsineerimisskeemi (606 Comirnaty 3 mikrogrammi rühmas ja 280 platseeborühmas) mediaanajaga 1,4 kuud pärast kolmanda annuse manustamist.

Kõige sagedasemad kõrvaltoimed 2...4-aastastel lastel, kes said esmase vaktsineerimisskeemi mis tahes annusega, olid valu süstekohas ja väsimus (> 40%) ning süstekoha punetus ja palavik (> 10%).

Lapsed vanuses 5...11 aastat (st 5 kuni < 12-aastased) – pärast 2 annust

Uuringu 3 manustati kokku 3109 lapsele vanuses 5...11 aastat vähemalt üks annus Comirnaty 10 µg ja kokku 1538 lapsele vanuses 5...11 aastat manustati platseebot. Uuringu 3 II/III faasi analüüsimise ajaks andmete kogumise lõppkuupäevaga 20. mai 2022 oli 2206 (1481 Comirnaty 10 µg rühmas ja 725 platseeborühmas) last jälgitud platseebokontrolliga, pimendatud jälgimisperiodil ≥ 4 kuud pärast teise annuse manustamist. Uuringu 3 ohutushindamine on käimas.

Comirnaty üldine ohutusprofiil 5...11-aastastel osalejatel sarnanes ≥ 16 -aastaste osalejate omaga. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed 5...11-aastastel lastel, kes said kaks annust, olid valu süstekohas ($> 80\%$), väsimus ($> 50\%$), peavalu ($> 30\%$), punetus ja turse süstekohas (≥ 20), müalgia, külmavärinad ja diarröa ($> 10\%$).

Lapsed vanuses 5...11 aastat (st 5 kuni < 12-aastased) – pärast tõhustusannust

Uuringu 3 alarühmas said kokku 401 last vanuses 5...11 aastat Comirnaty 10 µg tõhustusannuse vähemalt 5 kuud (vahemik 5...9 kuud) pärast esmase vaktsineerimiskeemi lõpetamist. Uuringu 3 II/III faasi alarühma analüüs põhineb kuni 22. märtsini 2022 kogutud andmetel (jälgimisaja mediaan 1,3 kuud).

Tõhustusannuse üldine ohutusprofiil oli sarnane esmase vaktsineerimiskeemi järgselt täheldatuga. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed lastel vanuses 5...11 aastat olid valu süstekohas ($> 70\%$), väsimus ($> 40\%$), peavalu ($> 30\%$), müalgia, külmavärinad, punetus ja turse süstekohas ($> 10\%$).

Noorukid vanuses 12...15 aastat – pärast 2 annust

Uuringu 2 pikaajalise ohutuskontrolli analüüsis osales 2260 noorukit (1131 Comirnaty rühmas ja 1129 platseebo rühmas) vanuses 12...15 aastat. Neist 1559 noorukit (786 Comirnaty rühmas ja 773 platseebo rühmas) on jälgitud ≥ 4 kuud pärast teise annuse manustamist.

Comirnaty üldine ohutusprofiil 12...15-aastastel noorukitel sarnanes ≥ 16 -aastaste osalejate omaga. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed 12...15-aastastel noorukitel, kes said 2 annust, olid valu süstekohas ($> 90\%$), väsimus ja peavalu ($> 70\%$), müalgia ja külmavärinad ($> 40\%$), artralgia ja pürektsia ($> 20\%$).

Osalejad vanuses ≥ 16 aastat – pärast 2 annust

Uuringu 2 manustati kokku 22 026 osalejale vanuses ≥ 16 aastat vähemalt 1 annus Comirnaty 30 µg ja kokku 22 021 osalejale vanuses ≥ 16 aastat manustati platseebot (sh noorukid vanuses 16...17 aastat, kellest 138-le manustati vaktsiini ja 145-le platseebot). Kokku 20 519 osalejale vanuses ≥ 16 aastat manustati 2 annust Comirnaty't.

Uuringu 2 andmete analüüsimise ajaks (platseebokontrolliga pimendatud jälgimisperiodi (kuni osalejate pimemenetluse lõpetamise kuupäevadeni) andmete kogumise lõppkuupäev oli 13. märts 2021) oli ≥ 4 kuud pärast teise annuse manustamist kokku jälgitud 25 651 (58,2%) osalejat (13 031 Comirnaty rühmas ja 12 620 platseeborühmas) vanuses ≥ 16 aastat. Hinnati kokku 15 111 (7704 Comirnaty rühmas ja 7407 platseeborühmas) 16...55-aastast osalejat ja kokku 10 540 (5327 Comirnaty rühmas ja 5213 platseeborühmas) ≥ 56 -aastast osalejat.

Kõige sagedasemad kõrvaltoimed 16-aastastel ja vanematel osalejatel, kes said 2 annust, olid valu süstekohas ($> 80\%$), väsimus ($> 60\%$), peavalu ($> 50\%$), müalgia ($> 40\%$), külmavärinad ($> 30\%$), artralgia ($> 20\%$) ning pürektsia ja turse süstekohas ($> 10\%$); kõrvaltoimed olid üldjuhul kerge või mõõduka intensiivsusega ja taandusid mõne päeva jooksul pärast vaktsineerimist. Kõrgema vanuse korral vähenes veidi kõrvaltoimete esinemissagedus.

Viiesaja neljakümne viie ≥ 16 -aastase, Comirnaty't saava, uuringueelselt SARS-CoV-2 suhtes seroposiitvise osaleja ohutusprofiil sarnanes üldpopulatsiooni omaga.

Osalejad vanuses ≥ 12 aastat – pärast tõhustusannust

Uuringu 2 II/III faasi alarühmas osalejatele (306 täiskasvanut vanuses 18...55 aastat, kes olid saanud Comirnaty esmase 2-annuselise vaktsineerimiskeemi) manustati ligikaudu 6 kuud (vahemikus

4,8...8,0 kuud) pärast 2. annuse saamist Comirnaty tõhususannus. Üldiselt oli tõhususannuse saanud osalejate järelkontrolli mediaanne kestus 8,3 kuud (vahemikus 1,1...8,5 kuud) ja 301 osalejat jälgiti ≥ 6 kuud pärast tõhususannuse saamist kuni andmete kogumise lõppkuupäevani (22. november 2021).

Tõhususannuse üldine ohutusprofiil oli sarnane 2 annuse manustamise järgselt täheldatuga. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed 18...55-aastastel osalejatel olid valu süstekohas ($> 80\%$), väsimus ($> 60\%$), peavalu ($> 40\%$), müalgia ($> 30\%$), külmavärinad ja artralgia ($> 20\%$).

Platseebokontrolliga tõhususannuse uuringus 4 manustati uuringust 2 värvatud ≥ 16 -aastastele osalejatele vähemalt 6 kuud pärast Comirnaty teist annust Comirnaty tõhususannus (5081 osalejat) või platseebo (5 044 osalejat). Üldiselt oli tõhususannuse saanud osalejate järelkontrolli mediaanne kestus 2,8 kuud (vahemikus 0,3...7,5 kuud) pärast tõhususannuse manustamist pimendatud, platseebokontrolliga järelkontrolli perioodil kuni andmete kogumise lõppkuupäevani (8. veebruar 2022). Neist 1281 osalejat (895 Comirnaty rühmas ja 386 platseeborühmas) jälgiti ≥ 4 kuud pärast Comirnaty tõhususannuse saamist. Comirnaty uusi kõrvaltoimeid ei tuvastatud.

Uuringu 2 II/III faasi alarühmas osalejatele (825 noorukit vanuses 12...15 aastat, kes olid saanud Comirnaty esmase 2-annuselise vaksineerimisskeemi) manustati ligikaudu 11,2 kuud (vahemikus 6,3...20,1 kuud) pärast 2. annuse saamist Comirnaty tõhususannus. Üldiselt oli tõhususannuse saanud osalejate järelkontrolli mediaanne kestus 9,5 kuud (vahemikus 1,5...10,7 kuud) kuni andmete kogumise lõppkuupäevani (3. november 2022). Comirnaty uusi kõrvaltoimeid ei tuvastatud.

Tõhususannus pärast esmast vaksineerimist teise müügiluba omava COVID-19 vaksiniiga
Viies sõltumatus uuringus Comirnaty tõhususannuse kasutamise kohta isikutel, kelle esmane vaksineerimisskeem oli lõpule viidud teise müügiluba omava COVID-19 vaksiniiga (heteroloogne tõhususannus), uusi ohutusprobleeme ei tuvastatud (vt lõik 5.1).

Omikrontüve suhtes kohandatud Comirnaty

Imikud vanuses 6...23 kuud – pärast tõhususannust (neljandat annust)

Uuringu 6 (III faas) alarühmas said 39 osalejat vanuses 6...23 kuud, kes olid eelnevalt saanud 3 Comirnaty annust, 2,1...8,6 kuud pärast 3. annuse saamist Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mikrogrammi) tõhususannuse (neljanda annuse). Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tõhususannuse (neljanda annuse) saanud osalejate jälgimise mediaanaeg oli vähemalt 1,7 kuud.

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tõhususannuse (neljanda annuse) ohutusprofiil oli sarnane sellele, mida täheldati pärast 3 annust. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed 6...23 kuu vanustel osalejatel olid ärrituvus ($> 20\%$), söögiisu vähenemine ($> 10\%$) ja uimasus ($> 10\%$).

Lapsed vanuses 2...4 aastat – pärast tõhususannust (neljandat annust)

Uuringu 6 (III faas) alarühmas said 124 osalejat vanuses 2...4 aastat, kes olid eelnevalt saanud 3 Comirnaty annust, 2,2...8,6 kuud pärast 3. annuse saamist Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mikrogrammi) tõhususannuse (neljanda annuse). Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tõhususannuse (neljanda annuse) saanud osalejate jälgimise mediaanaeg oli vähemalt 1,8 kuud.

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tõhususannuse (neljanda annuse) ohutusprofiil oli sarnane sellele, mida täheldati pärast 3 annust. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed 2...4-aastastel osalejatel olid valu süstekohas ($> 30\%$) ja väsimus ($> 20\%$).

Lapsed vanuses 5...11 aastat (st 5 kuni < 12-aastased) – pärast tõhususannust (neljandat annust)

Uuringu 6 (III faas) alarühmas said 113 osalejat vanuses 5...11 aastat, kes olid eelnevalt saanud 3 Comirnaty annust, 2,6...8,5 kuud pärast 3. annuse saamist Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogrammi) tõhususannuse (neljanda annuse). Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tõhususannuse (neljanda annuse) saanud osalejate jälgimise mediaanaeg oli vähemalt 1,6 kuud.

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tõhususannuse (neljanda annuse) ohutusprofiil oli sarnane sellele, mida täheldati pärast 3 annust. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed osalejatel vanuses 5...11 aastat olid valu süstekohas ($> 60\%$), väsimus ($> 40\%$), peavalu ($> 20\%$) ja müalgia ($> 10\%$).

12-aastased ja vanemad osalejad – pärast Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tõhusust (neljandat annust)

Uuringu 5 (II/III faas) alarühmas said 107 osalejat vanuses 12...17 aastat, 313 osalejat vanuses 18...55 aastat ja 306 osalejat vanuses 56 aastat ja vanemad, kes olid eelnevalt saanud 3 Comirnaty annust, 5,4...16,9 kuud pärast 3. annuse saamist Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 mikrogrammi) tõhusust (neljanda annuse). Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tõhusust (neljanda annuse) saanud osalejate jälgimise mediaanaeg oli vähemalt 1,5 kuud.

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tõhusust (neljanda annuse) ohutusprofiil oli sarnane sellele, mida täheldati pärast 3 annust. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed 12-aastastel ja vanematel osalejatel olid valu süstekohas (> 60%), väsimus (> 50%), peavalu (> 40%), müalgia (> 20%), külmavärinad (> 10%) ja artralgia (> 10%).

Comirnaty ja Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 kliinilistes uuringutes ja Comirnaty turuletulekujärgsete kogemuste käigus 6 kuu vanustel ja vanematel isikutel täheldatud kõrvaltoimete tabel

Kliiniliste uuringute käigus täheldatud kõrvaltoimed on loetletud allpool, vastavalt järgmistele esinemissageduse kategooriatele: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$, teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 1. Comirnaty ja Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 kliiniliste uuringute ja Comirnaty turuletulekujärgsete kogemuste käigus 6 kuu vanustel ja vanematel isikutel esinenud kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoimed
Vere ja lümfisüsteemi häired	Sage	Lümphadenopaatia ^a
Immuunsüsteemi häired	Aeg-ajalt	Ülitundlikkus-reaktsioonid (nt lööve ⁱ , sügelus, urtikaaria, angioödeem ^b)
	Teadmata	Anafülaksia
Ainevahetus- ja toitumishäired	Aeg-ajalt	Söögiisu vähenemine
Psühhiaatrilised häired	Väga sage	Ärrituvus ^k
	Aeg-ajalt	Unetus
Närvisüsteemi häired	Väga sage	Peavalu, uimasus ^k
	Aeg-ajalt	Pearinglus ^d , letargia
	Harv	Äge perifeerne näonärvihälvatus ^c
	Teadmata	Paresteesia ^d , hüpesteesia ^d
Südame häired	Väga harv	Müokardiit ^d , perikardiit ^d
Seedetrakti häired	Väga sage	Kõhulahtisus ^d
	Sage	Iiveldus, oksendamine ^d
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Aeg-ajalt	Hüperhidroos, öine higistamine
	Teadmata	Multiformne erüteem ^d
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Väga sage	Artralgia, müalgia
	Aeg-ajalt	Valu jäsemetes ^e
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Teadmata	Vererohke menstruatsioon ^l
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage	Valu süstekohas, tundlikkus süstekohas ^k , väsimus, külmavärinad, pürektsia ^f , turse süstekohas

	Sage	Punetus süstekohas ^h
	Aeg-ajalt	Asteenia, halb enesetunne, sügelus süstekohas
	Teadmata	Vaktsineeritud jäseme ulatuslik turse ^d , näo turse ^g

- 5-aastastel ja vanematel osalejatel teatati lümfadenopaatiastast sagedamini pärast tõhustusannust ($\leq 2,8\%$) kui pärast esmase vaktsineerimisskeemi annuseid ($\leq 0,9\%$).
- Angioödeemi esinemissagedus oli harv.
- Kliinilise uuringu ohutusalase jälgimisperioodi jooksul seisuga 14. november 2020 teatas neli osalejat COVID-19 mRNA vaktsiini rühmas ägedast perifeerses näonärvihalvatusest. Näonärvihalvatus tekkis 37. päeval pärast 1. annuse saamist (osaleja ei saanud 2. annust) ning 3., 9. ja 48. päeval pärast 2. annuse saamist. Platseeborühmas ägeda perifeerse näonärvihalvatuse (ehk paralüüsi) juhtudest ei teatatud.
- Kõrvaltoime tuvastati turuletulekjärgselt.
- Kohaldub vaktsineeritud käsivarrele.
- Teise annuse manustamise järgselt oli pürekia esinemissagedus suurem kui pärast esimese annuse manustamist.
- Müügiloo andmise järel on teatatud näo tursest vaktsiini saanud isikutel, kellel on anamneesis dermatoloogiliste täiteainete süsted.
- Osalejatel vanuses 6 kuud kuni 11 aastat esines süstekoha punetust sagedamini (väga sage).
- Lööbe esinemissagedus 6...23 kuu vanustel osalejatel oli sage.
- Söögiisu vähenemise esinemissagedus 6...23 kuu vanustel osalejatel oli väga sage.
- Ärritus, tundlikkus süstekohas ja uimasus esinevad 6...23 kuu vanustele osalejatel.
- Enamik juhte näis olevat kerged ja ajutised.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Müokardiit ja perikardiit

Müokardiidi suurenenud risk pärast Comirnaty'ga vaktsineerimist on suurim noorematel meestel (vt lõik 4.4).

Kahes suures Euroopa farmakoepidemioloogilises uuringus hinnati pärast Comirnaty teist annust täiendavat riski noorematel meestel. Ühes uuringus tõendati, et 7 päeva pärast teist annust esines 12...29-aastastel meestel ligikaudu 0,265 (95% usaldusvahemik: 0,255...0,275) täiendavat müokardiidijuhtu 10 000 isiku kohta võrreldes isikutega, kes ei saanud vaktsiini. Teises uuringus esines 16...24-aastastel meestel 28 päeva pärast teist annust 0,56 (95% usaldusvahemik: 0,37...0,74) täiendavat müokardiidijuhtu 10 000 isiku kohta võrreldes isikutega, kes ei saanud vaktsiini.

Piiratud andmed näitavad, et müokardiidi ja perikardiidi tekkerisk pärast Comirnaty'ga vaktsineerimist näib lastel vanuses 5...11 aastat olevat väiksem kui 12...17-aastastel.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigest võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu ja lisada partii number, kui see on saadaval.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise andmed on saadaval kliinilises uuringus osalenud 52 uuritava kohta, kellele manustati lahendusvea tõttu 58 mikrogrammi Comirnaty't. Vaktsiini saajad ei teatanud reaktogeensuse ega kõrvaltoimete esinemissageduse suurenemisest.

Üleannustamise korral on soovitatav jälgida elulisi funktsioone ja vajaduse korral alustada sümptomaatilist ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: vaktsiinid, viraalsed vaktsiinid; ATC-kood: J07BN01

Toimemehhanism

Comirnaty sisaldab modifitseeritud nukleosiidiga mRNA-d, mis on pakitud lipiidsetesse nanoosakestesse, mille abil viiakse mittereplitseeruv RNA peremeesrakkudesse. Selle tulemusena käivitub SARS-CoV-2 S ogavalgu antigeeni transientne ekspressioon. mRNA kodeerib membraanseoselist täispikka ogavalgu S, mille kesksel heeliksil on kaks punktmutatsiooni. Nende kahe aminohappe mutatsioon proliiniks lukustab ogavalgu S antigeenselt eelistatud fusiooneelsesse struktuuri. Vaktsiin kutsub esile nii neutraliseerivate antikehade kui ka rakulise immuunvastuse tekke ogavalgu antigeeni vastu, mis võivad osaleda COVID-19 vastases kaitses.

Efektiivsus

Omikrontüve suhtes kohandatud Comirnaty

Immunogeensus lastel vanuses 6 kuud kuni 4 aastat – pärast tõhustusannust (neljas annus)

Uuringu 6 alarühmas said 60 osalejat vanuses 6 kuud kuni 4 aastat pärast 3 eelnevat annust Comirnaty 3 mikrogrammi/annuses süstedispersiooni kontsentrati Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mikrogrammi) tõhustusannuse (neljanda annuse). Tulemused hõlmavad immunogeensuse andmeid uuringu 3 võrdlusalarühmast, kus osalenud 6 kuu kuni 4 aasta vanused uuritavad said 3 annust Comirnaty 3 mikrogrammi/annuses süstedispersiooni kontsentrati.

Üks kuu pärast tõhustusannust (neljandat annust) kutsus Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mikrogrammi) tõhustusannus esile suuremad Omicron BA.4-5-spetsiifilised neutraliseerivad tiitrid (olenemata sellest, kas osalejad olid uuringueelse seisuga SARS-CoV-2 põdenud või mitte) võrreldes tiitritega võrdlusrühmas, kus osalejad said 3 annust Comirnaty 3 mikrogrammi/annuses süstedispersiooni kontsentrati. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mikrogrammi) kutsus esile ka võrdlusrühma tiitritega sarnased võrdlustüvespetsiifilised tiitrid.

Vaktsiini immunogeensuse tulemused pärast tõhustusannuse manustamist 6 kuu kuni 4 aasta vanustele osalejatele on esitatud tabelis 2.

Tabel 2. Geomeetrised keskmised tiitrid – uuringu 6 alarühm – osalejad, kelle kohta olid või puudusid tõendid infektsiooni varasema põdemise kohta – vanuses 6 kuud kuni 4 aastat – hinnatava immunogeensusega populatsioon

SARS-CoV-2 neutraliseerimise analüüs	Vanuserühm	Proovivõtu ajapunkt ^a	Vaktsiinirühm (nagu määratud/randomiseeritud)			
			Uuring 6 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 1,5/1,5 µg 4. annuse saamisel ja 1 kuu pärast 4. annust		Uuring 3 Comirnaty 3 µg 3. annuse saamisel ja 1 kuu pärast 3. annust	
			n ^b	GMT ^c (95% CI ^e)	n ^b	GMT ^c (95% CI ^e)
Omicron BA.4-5 – NT50 (tiiter) ^d	6-kuused kuni 4-aastased	Enne vaktsineerimist	54	192,5 (120,4; 307,8)	54	70,5 (51,1; 97,2)
		1 kuu	58	1695,2 (1151,8; 2494,9)	54	607,9 (431,1; 857,2)
Võrdlustüvi – NT50 (tiiter) ^d	6-kuused kuni 4-aastased	Enne vaktsineerimist	57	2678,1 (1913,0; 3749,2)	53	776,8 (536,4; 1125,0)
		1 kuu	58	9733,0 (7708,2; 12 289,6)	53	9057,3 (7223,4; 11 356,8)

Lühendid: CI = usaldusvahemik (*confidence interval*); GMT = geomeetriselise keskmise tiiter (*geometric mean titre*); LLOQ = kvantifitseerimise alampiir (*lower limit of quantitation*); NT50 = 50% neutraliseeriv tiiter; SARS-CoV-2 = raskekujulise ägeda respiratoorse sündroomiga koroonaviirus-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*).

a. Uuringuplaaniga kindlaks määratud vereproovi võtmise ajad.

b. n = osalejate arv, kellel on antud proovide võtmise ajapunktides konkreetse analüüsi kehtivad ja kindlad analüüsitulemused.

c. GMT-d ja kahepoolsed 95% usaldusvahemikud arvutati tiitrite keskmise logaritmi ja vastavate usaldusvahemike astendamise (Student T jaotuse alusel). Analüüsitulemustele, mille väärtus jäi alla LLOQ, määrati väärtuseks $0,5 \times \text{LLOQ}$.

d. SARS-CoV-2 NT50 määramiseks kasutati valideeritud 384 süvendiga analüüsiplatvormi (originaaltüvi [2020. aasta jaanuaris isoleeritud USA-WA1/2020] ja Omicron B.1.1.529 alamvariant BA.4/BA.5).

Immunogeensus lastel vanuses 5...11 aastat (st 5 kuni < 12-aastased) – pärast tõhustusannust (neljandat annust)

Uuringu 6 alarühmas said 103 osalejat vanuses 5...11 aastat, kes olid eelnevalt saanud Comirnaty esmase 2-annuselise vaktsineerimisskeemi ja tõhustusannuse, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tõhustusannuse (neljanda annuse). Tulemused hõlmavad immunogeensuse andmeid uuringu 3 võrdlusalarühmast, kus osalenud 5...11-aastased uuritavad said 3 annust Comirnaty. 5...11-aastastest

osalejatest, kes said neljanda annuse Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, ja 5...11-aastastest osalejatest, kes said kolmanda annuse Comirnaty't, vastavalt 57,3% ja 58,4% olid uuringueelselt SARS-CoV-2 suhtes seroposiitvused.

Üks kuu pärast Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tõhustusannuse (neljanda annuse) manustamist tekkinud immuunvastus kutsus esile üldiselt sarnased Omicron BA.4/BA.5-spetsiifilised neutraliseerivad tiitrid võrreldes tiitritega võrdlusrühmas, kus osalejad said 3 annust Comirnaty't. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 kutsus esile ka võrdlusrühma tiitritega sarnased võrdlustüvespetsiifilised tiitrid.

Vaktsiini immunogeensuse tulemused pärast tõhustusannuse manustamist 5...11-aastastele osalejatele on esitatud tabelis 3.

Tabel 3. Uuring 6 – geomeetrilise keskmise suhe ja geomeetrilised keskmised tiitrid – osalejad, kelle kohta olid või puudusid tõendid infektsiooni varasema põdemise kohta – vanus 5...11 aastat – hinnatava immunogeensusega populatsioon

SARS-CoV-2 neutraliseerimise analüüs	Proovivõtu ajapunkt ^a	Vaktsiinirühm (nagu määratud/randomiseeritud)				
		Uuring 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5) 10 µg 4. annuse saamisel 1 kuu pärast 4. annust		Uuring 3 Comirnaty 10 µg 3. annuse saamisel 1 kuu pärast 3. annust		Uuring 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5)/Comirnaty 10 µg
		n ^b	GMT ^c (95% CI ^c)	n ^b	GMT ^c (95% CI ^c)	GMR ^d (95% CI ^d)
Omicron BA.4-5 – NT50 (tiiter) ^e	Enne vaktsineerimist	102	488,3 (361,9; 658,8)	112	248,3 (187,2; 329,5)	-
	1 kuu	102	2189,9 (1742,8; 2751,7)	113	1393,6 (1175,8; 1651,7)	1,12 (0,92; 1,37)
Võrdlustüvi – NT50 (tiiter) ^e	Enne vaktsineerimist	102	2904,0 (2372,6; 3554,5)	113	1323,1 (1055,71; 658,2)	-
	1 kuu	102	8245,9 (7108,9; 9564,9)	113	7235,1 (6331,5; 8267,8)	-

Lühendid: CI = usaldusvahemik (*confidence interval*); GMR = geomeetrilise keskmise suhe (*geometric mean ratio*); GMT = geomeetrilise keskmise tiiter (*geometric mean titre*); LLOQ = kvantifitseerimise alampiir (*lower limit of quantitation*); LS = vähimruut (*least square*); N-binding = SARS-CoV-2 nukleoproteiini siduv; NT50 = 50% neutraliseeriv tiiter; SARS-CoV-2 = raskekujulise ägeda respiratoorse sündroomiga koroonaviirus-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*).

- Uuringuplaaniga kindlaks määratud vereproovi võtmise ajad.
- n = osalejate arv, kellel on antud proovide võtmise ajapunktides konkreetse analüüsi kehtivad ja kindlad analüüsitulemused.
- GMT-d ja kahepoolsed 95% usaldusvahemikud arvatati tiitrite keskmise logaritmi ja vastavate usaldusvahemike astendamise (Student T jaotuse alusel). Analüüsitulemustele, mille väärtus jäi alla LLOQ, määrati väärtuseks $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- GMR-id ja kahepoolsed 95% usaldusvahemikud arvatati LS-i keskmiste erinevuste ja vastavate usaldusvahemike astendamise, võttes aluseks logaritmiliselt teisendatud neutraliseerivate tiitrite analüüsi, kasutades uuringueelsel neutraliseerival tiitril (logaritmiline skaala) ja vaktsiinirühmal või vanuserühmal põhinevat lineaarset regressioonimudelit.
- SARS-CoV-2 NT50 määramiseks kasutati valideeritud 384 süvendiga analüüsiplatvormi (originaaltüvi [2020. aasta jaanuaris isoleeritud USA-WA1/2020] ja Omicron B.1.1.529 alamvariant BA.4/BA.5).

Immunogeensus 12-aastastel ja vanematel osalejatel – pärast tõhustusannust (neljandat annust)
Uuringu 5 alarühmas said 105 osalejat vanuses 12...17 aastat, 297 osalejat vanuses 18...55 aastat ja 286 osalejat vanuses 56 aastat ja vanemad, kes olid eelnevalt läbinud Comirnaty 2-annuselise esmase vaktsineerimisskeemi ja saanud tõhustusannuse, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tõhustusannuse (neljanda annuse). 12...17-aastastest, 18...55-aastastest ning 56-aastastest ja vanematest osalejatest vastavalt 75,2%, 71,7% ja 61,5% olid uuringueelselt SARS-CoV-2 suhtes seroposiitvused.

Omicron BA.4-5 ja võrdlustüvede vastaste 50% neutraliseerivate antikehade tiitrite (NT50) analüüsiandmed 56-aastastel ja vanematel osalejatel, kes said uuringus 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tõhususannuse (neljanda annuse), võrreldes uuringu 4 alarühmas osalejatega, kes said Comirnaty tõhususannuse (neljanda annuse), näitasid omikrontüve BA.4-5 vastase reaktsiooni osas Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 paremust võrreldes Comirnaty'ga geomeetrilise keskmise suhte (*geometric mean ratio*, GMR) osas ja mittehalvemust seroloogilise vastuse määrade erinevuse osas ning võrdlustüve vastase immuunvastuse mittehalvemust GMR-i põhjal (tabel 4).

Omicron BA.4/BA.5 vastase NT50 analüüsiandmed 18...55-aastastel osalejatel võrreldes 56-aastaste ja vanemate osalejatega, kes said uuringus 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tõhususannuse (neljanda annuse), näitasid 18...55-aastaste ja 56-aastaste ja vanemate osalejate võrdluses mittehalvemust nii GMR-i kui ka seroloogilise vastuse määrade erinevuse osas (tabel 4).

Uuringus hinnati ka Omicron BA.4-5 SARS-CoV-2 ja võrdlustüvede vastase NT50 sisaldust enne vaksineerimist ja 1 kuu pärast vaksineerimist osalejatel, kes said tõhususannuse (neljanda annuse) (tabel 5).

Tabel 4. SARS-CoV-2 GMT-d (NT50) ja seroloogilise vastusega osalejate protsentuaalne erinevus 1 kuu pärast vaksineerimisskeemi – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 uuringust 5 ja Comirnaty uuringu 4 alarühmast – osalejad, kelle kohta olid või puudusid tõendid SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta – hinnatava immunogeensusega populatsioon

SARS-CoV-2 GMT-d (NT50) 1 kuu pärast vaksineerimisskeemi								
SARS-CoV-2 neutraliseerimise analüüs	Uuring 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Uuringu 4 alarühm Comirnaty		Vanuserühmade võrdlus	Vaktsiini- rühmade võrdlus
	18...55-aastased		56-aastased ja vanemad		56-aastased ja vanemad		Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 18...55-aastased / ≥ 56-aastased	≥ 56-aastased Comirnaty Original/Omicron BA.4-5/ Comirnaty
	n ^a	GMT ^c (95% CI ^c)	n ^a	GMT ^b (95% CI ^b)	n ^a	GMT ^b (95% CI ^b)	GMR ^c (95% CI ^c)	GMR ^c (95% CI ^c)
Omicron BA.4-5 – NT50 (tiiter) ^d	297	4455,9 (3851,7; 5154,8)	284	4158,1 (3554,8; 4863,8)	282	938,9 (802,3; 1098,8)	0,98 (0,83; 1,16) ^e	2,91 (2,45; 3,44) ^f
Võrdlustüvi – NT50 (tiiter) ^d	-	-	286	16 250,1 (14 499,2; 18 212,4)	289	10 415,5 (9366,7; 11 581,8)	-	1,38 (1,22; 1,56) ^g
Seroloogilise vastusega osalejate osakaalude erinevus 1 kuu pärast vaksineerimisskeemi								
SARS-CoV-2 neutraliseerimise analüüs	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Uuringu 4 alarühm Comirnaty		Vanuserühmade võrdlus	Vaktsiini- rühmade võrdlus ≥ 56-aastased
	18...55-aastased		56-aastased ja vanemad		56-aastased ja vanemad		Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 18...55-aastased / ≥ 56-aastased	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5/ Comirnaty
	N ^h	n ⁱ (%) (95% CI ^k)	N ^h	n ⁱ (%) (95% CI ^k)	N ^h	n ⁱ (%) (95% CI ^k)	Erinevus ^k (95% CI ^k)	Erinevus ^k (95% CI ^k)

Omicron BA.4-5 – NT50 (tiiter) ^d	294	180 (61,2) (55,4; 66,8)	282	188 (66,7) (60,8; 72,1)	273	127 (46,5) (40,5; 52,6)	-3,03 (-9,68; 3,63) ^m	26,77 (19,59; 33,95) ⁿ
---	-----	-------------------------------	-----	-------------------------------	-----	----------------------------	-------------------------------------	--------------------------------------

Lühendid: CI = usaldusvahemik (*confidence interval*); GMR = geomeetrilise keskmise suhe (*geometric mean ratio*); GMT = geomeetrilise keskmise tiiter (*geometric mean titre*); LLOQ = kvantifitseerimise alampiir (*lower limit of quantitation*); LS = vähimruut (*least square*); NT50 = 50% neutraliseeriv tiiter;

SARS-CoV-2 = raskekujulise ägeda respiratoorse sündroomiga koroonaviirus-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*).

Märkus. Seroloogiline vastus on määratletud kui ≥ 4 -kordne suurenemine võrreldes uuringueelsete näitajatega. Kui uuringueelne näitaja on väiksem kui LLOQ, peetakse vaktsineerimisjärget analüüsitulemust $\geq 4 \times$ LLOQ seroloogiliseks vastuseks.

- n = osalejate arv, kellel on antud proovide võtmise ajapunktides konkreetse analüüsi kehtivad ja kindlad analüüsitulemused.
- GMT-d ja kahepoolsed 95% usaldusvahemikud arvutati tiitrite keskmise logaritmi ja vastavate usaldusvahemike astendamise (Student T jaotuse alusel). Analüüsitulemustele, mille väärtus jäi alla LLOQ, määrati väärtuseks $0,5 \times$ LLOQ.
- GMR-id ja kahepoolsed 95% usaldusvahemikud arvutati LS-i keskmiste erinevuste ja vastavate usaldusvahemike astendamise (Student T jaotuse alusel). Analüüsitulemustele, mille väärtus jäi alla LLOQ, määrati väärtuseks $0,5 \times$ LLOQ.
- GMR-id ja kahepoolsed 95% usaldusvahemikud arvutati LS-i keskmiste erinevuste ja vastavate usaldusvahemike astendamise (Student T jaotuse alusel). Analüüsitulemustele, mille väärtus jäi alla LLOQ, määrati väärtuseks $0,5 \times$ LLOQ.
- SARS-CoV-2 NT50 määramiseks kasutati valideeritud 384 süvendiga analüüsiplatvormi (originaaltüvi [2020. aasta jaanuaris isoleeritud USA-WA1/2020] ja Omicron B.1.1.529 alamvariant BA.4/BA.5).
- Mittehalvumus kinnitatakse juhul, kui GMR-i kahepoolse 95% usaldusvahemiku alampiir on $> 0,67$.
- Paremus kinnitatakse juhul, kui GMR-i kahepoolse 95% usaldusvahemiku alampiir on > 1 .
- Mittehalvumus kinnitatakse juhul, kui GMR-i kahepoolse 95% usaldusvahemiku alampiir on $> 0,67$ ja GMR-i punkthinnang on $\geq 0,8$.
- N = osalejate arv, kellel on nii vaktsineerimise ajapunktis kui ka antud proovivõtu ajapunktis tehtud spetsiifiliste analüüside kehtivad ja kindlad tulemused. Seda väärtust kasutatakse nimetajana osakaalu arvutamisel.
- n = osalejate arv, kellel oli antud analüüsile antud proovivõtu ajapunktis seroloogiline vastus.
- Täpne kahepoolne usaldusvahemik, mille arvutamiseks kasutati Clopperi-Pearsoni meetodit.
- Osakaalude erinevus, mille väljendamiseks kasutati protsenti.
- Miettineni ja Nurminen meetodil põhinev kahepoolne usaldusvahemik stratifitseeritud osakaalude erinevuse väljatoomiseks uuringueelse neutraliseeriva tiitri kategooria järgi ($<$ mediaan, \geq mediaan). Uuringueelsete neutraliseerivate tiitrite mediaan arvutati kahe võrdlusrühma koond andmete põhjal.
- Mittehalvumus kinnitatakse juhul, kui seroloogilise vastusega osalejate osakaalude erinevuse kahepoolse 95% usaldusvahemiku alampiir on $> -10\%$.
- Mittehalvumus kinnitatakse juhul, kui seroloogilise vastusega osalejate osakaalude erinevuse kahepoolse 95% usaldusvahemiku alampiir on $> -5\%$.

Tabel 5. Geomeetrilised keskmised tiitrid – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 alarühmad uuringus 5 – enne ja 1 kuu pärast tõhustusannuse (neljanda annuse) manustamist – 12-aastased ja vanemad osalejad, kelle kohta olid või puudusid tõendid infektsiooni varasema põdemise kohta – hinnatava immunogeensusega populatsioon

SARS-CoV-2 neutraliseerimise analüüs	Proovivõtu ajapunkt ^a	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5					
		12...17-aastased		18...55-aastased		56-aastased ja vanemad	
		n ^b	GMT ^c (95% CI ^c)	n ^b	GMT ^c (95% CI ^c)	n ^b	GMT ^c (95% CI ^c)
Omicron BA.4-5 – NT50 (tiiter) ^d	Enne vaktsineerimist	104	1105,8 (835,1; 1464,3)	294	569,6 (471,4; 688,2)	284	458,2 (365,2; 574,8)
	1 kuu	105	8212,8 (6807,3; 9908,7)	297	4455,9 (3851,7; 5154,8)	284	4158,1 (3554,8; 4863,8)
Võrdlustüvi – NT50 (tiiter) ^d	Enne vaktsineerimist	105	6863,3 (5587,8; 8430,1)	296	4017,3 (3430,7; 4704,1)	284	3690,6 (3082,2; 4419,0)
	1 kuu	105	23 641,3 (20 473,1; 27 299,8)	296	16 323,3 (14 686,5; 18 142,6)	286	16 250,1 (14 686,5; 18 142,6)

Lühendid: CI = usaldusvahemik (*confidence interval*); GMT = geomeetrilise keskmise tiiter (*geometric mean titre*); LLOQ = kvantifitseerimise alampiir (*lower limit of quantitation*); NT50 = 50% neutraliseeriv tiiter; SARS-CoV-2 = raskekujulise ägeda respiratoorse sündroomiga koroonaviirus-2 (*severe acute respiratory*).

syndrome coronavirus 2).

- a. Uuringuplaaniga kindlaks määratud vereproovi võtmise ajad.
- b. n = osalejate arv, kellel on antud proovide võtmise ajapunktides konkreetse analüüsi jaoks kehtivad ja kindlad analüüsitulemused.
- c. GMT-d ja kahepoolsed 95% usaldusvahemikud arutati tiitrite keskmise logaritmi ja vastavate usaldusvahemike astendamise (Student T jaotuse alusel). Analüüsitulemustele, mille väärtus jäi alla LLOQ, määrati väärtuseks $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- d. SARS-CoV-2 NT50 määramiseks kasutati valideeritud 384 süvendiga analüüsiplatvormi (originaaltüvi [2020. aasta jaanuaris isoleeritud USA-WA1/2020] ja Omicron B.1.1.529 alamvariant BA.4-5).

Comirnaty

Uuring 2 on mitmekeskuseline rahvusvaheline platseebokontrolliga, vaatlejale pimendatud, annust tuvastav, vaktsiinikanditaati valiv I/II/III faasi efektiivsusuuring osalejatel vanuses ≥ 12 aastat. Randomiseerimine stratifitseeriti vanuse järgi: 12...15-aastased, 16...55-aastased või ≥ 56 -aastased, kusjuures vähemalt 40% osalejatest olid ≥ 56 -aastased. Uuringust jäeti välja immuunpuudulikkusega isikud ja COVID-19 eelneva kliinilise või mikrobioloogilise diagnoosiga isikud. Uuringusse kaasati isikud, kellel oli olemasolev stabiilne haigus (määratletud kui haigus, mis ei nõua uuringusse registreerimisele eelnenud 6 nädala jooksul ravi olulist muutmist ega haiglaravi haiguse süvenemise tõttu) ning ka teadaoleva stabiilse, inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV), C-hepatiidi viiruse (HCV) või B-hepatiidi viiruse (HVB) infektsiooniga isikud.

Efektiivsus osalejatel vanuses ≥ 16 aastat – pärast 2 annust

Uuringu 2 II/III faasis randomiseeriti 14. novembriks 2020 kogutud andmeil ligikaudu 44 000 osalejat võrdse suurusega rühmadesse saama 2 annust algselt heakskiidetud COVID-19 mRNA vaktsiini või platseebot. Efektiivsusanalüüsid hõlmasid osalejaid, kes said teise annuse vaktsiini 19...42 päeva jooksul pärast esimest vaktsineerimist. Enamik (93,1%) vaktsineeritud said teise annuse 19...23 päeva pärast 1. annust. Patsiente plaanitakse jälgida 24 kuud pärast 2. annuse manustamist ohutuse ja COVID-19 vastase efektiivsuse hindamiseks. Kliinilises uuringus osalejad pidid platseebo või COVID-19 mRNA vaktsiini saamiseks tagama, et gripivaktsiini manustamisele eelnev ja järgnev periood oleks vähemalt 14 päeva. Kliinilises uuringus osalejad pidid platseebo või COVID-19 mRNA vaktsiini saamiseks tagama, et enne uuringuandmete kogumise lõpetamist oleks vere-/plasmatoodete või immunoglobuliinide manustamisele eelnev ja järgnev periood vähemalt 60 päeva.

Esmase efektiivsuse tulemusnäitaja analüüsi populatsioon hõlmas 36 621 osalejat vanuses ≥ 12 aastat (18 242 COVID-19 mRNA vaktsiini rühmas ja 18 379 platseeborühmas), kellel ei tuvastatud tõendeid SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta 7 päeva jooksul pärast teise annuse manustamist. Lisaks hõlmas populatsioon 134 osalejat vanuses 16...17 aastat (66 COVID-19 mRNA vaktsiini rühmas ja 68 platseeborühmas) ning 1616 osalejat vanuses ≥ 75 aastat (804 COVID-19 mRNA vaktsiini rühmas ja 812 platseeborühmas).

Esmase efektiivsusanalüüsi ajaks oli osalejaid jälgitud sümptomaatilise COVID-19 suhtes COVID-19 mRNA rühmas kokku 2214 inimaastat ja platseeborühmas kokku 2222 inimaastat.

Raske COVID-19 tekkeriskiga osalejatel, sealhulgas neil, kellel oli üks või mitu kaasuvat haigust, mis suurendavad raske COVID-19 tekkeriski (nt astma, kehamassiindeks (KMI) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$, krooniline kopsuhaigus, suhkurtõbi, hüpertensioon), ei olnud vaktsiini üldises efektiivsuses olulisi kliinilisi erinevusi.

Vaktsiini efektiivsusandmed on esitatud tabelis 6.

Tabel 6. Vaktsiini efektiivsus – COVID-19 esmakordne tekkimine alates 7. päevast pärast 2. annuse saamist, vanuserühmade kaupa – osalejatel puudusid infektsioonitunnused enne 7 päeva möödumist 2. annuse manustamisest – hinnatava efektiivsusega (7 päeva) populatsioon

COVID-19 esmakordne tekkimine alates 7. päevast pärast 2. annuse saamist osalejatel, kelle kohta puudusid tõendid SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta*			
Alarühm	COVID-19 mRNA vaktsiin N ^a = 18 198 Juhud n ^{1b} Jälgimisperioodi kestus ^c (n ^{2d})	Platseebo N ^a = 18 325 Juhud n ^{1b} Jälgimisperioodi kestus ^c (n ^{2d})	Vaktsiini efektiivsuse % (95% CI) ^e
Kõik osalejad	8 2,214 (17 411)	162 2,222 (17 511)	95,0 (90,0; 97,9)
16...64-aastased	7 1,706 (13 549)	143 1,710 (13 618)	95,1 (89,6; 98,1)
≥ 65-aastased	1 0,508 (3848)	19 0,511 (3880)	94,7 (66,7; 99,9)
65...74-aastased	1 0,406 (3074)	14 0,406 (3095)	92,9 (53,1; 99,8)
≥ 75-aastased	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1; 100,0)

Märkus. Haigusjuhud kinnitati pöördtranskriptsiooni-polümeraasi ahelreaktsiooniga (*Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction*, RT-PCR) ja vähemalt ühe COVID-19-ga kooskõlas oleva sümptomiga [*Haigusjuhu määratlus: (vähemalt üks järgmistest) palavik, uus või süvenev köha, uus või süvenev düspnoe, külmavärinad, uus või süvenev lihasevalu, uus maitse- või lõhnataju kaotus, valulik kõri, diarröa või oksendamine.]

* Analüüsiiti osalejaid, kelle kohta puudusid seroloogilised ja virooloogilised tõendid (7 päeva enne viimast annust) SARS-CoV-2 infektsiooni eelneva põdemise kohta (st N-siduvate antikehade analüüs [serumis] oli 1. visiidi negatiivne ning SARS-CoV-2 1. ja 2. visiidi nukleiinhappe amplifikatsiooni meetodil (*nucleic acid amplification tests*, NAAT) [ninakaabe] tuvastamatu) ning kelle NAAT-i (ninakaape) uuringutulemused olid negatiivsed igal plaanivälisel visiidi 7 päeva enne 2. annuse manustamist.

- N = konkreetsetes rühmas osalejate arv.
- n¹ = tulemusnäitajate määratlusele vastavate osalejate arv.
- Antud tulemusnäitaja kogu jälgimisaeg 1000 inimaasta kohta kõigil uuritava tulemusnäitaja riskirühma kuuluvatel osalejatel. COVID-19 haigusjuhtude loendamise periood: 7 päeva pärast 2. annuse manustamist kuni jälgimisperioodi lõpuni.
- n² = tulemusnäitaja riskirühma kuuluvate osalejate arv.
- Vaktsiini efektiivsuse kahepoolne usaldusvahemik (CI) tuletatakse Clopperi ja Pearsoni meetodil, mida kohandatakse jälgimisaja põhised. CI-d kordsuse osas ei kohandatud.

COVID-19 mRNA vaktsiini efektiivsus COVID-19 esmakordse avaldumise ärahoidmisel 2. annuse manustamisest 7 päeva möödumisel 16-aastastel ja vanematel osalejatel, kelle kohta puudusid või esinesid tõendid SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta, oli platseeboga võrreldes 94,6% (95% usaldusvahemik 89,6...97,6%).

Lisaks näitasid esmase efektiivsuse tulemusnäitaja alarühmapõhised analüüsid, et efektiivsuse punkthinnangud olid sugude, etniliste rühmade ning raske COVID-19 suure tekkeriskiga seotud kaasuvate haigustega osalejate lõikes sarnased.

Uuendatud efektiivsusanalüüsid viidi läbi täiendavate kinnitatud COVID-19 juhtudega, mis lisandusid pimendatud, platseebokontrolliga järelkontrolli käigus (efektiivsuspopulatsioonis, kuni 6 kuud pärast teise annuse manustamist).

Vaktsiini uuendatud efektiivsusandmed on esitatud tabelis 7.

Tabel 7. Vaktsiini efektiivsus – COVID-19 esmakordne tekkimine alates 7. päevast pärast 2. annuse saamist, vanuserühmade kaupa – osalejad, kelle kohta puudusid tõendid SARS-CoV-2 infektsiooni* varasema põdemise kohta enne 7 päeva möödumist 2. annuse manustamisest – hinnatava efektiivsusega (7 päeva) populatsioon platseebokontrolliga jälgimisperioodi jooksul

Alarühm	COVID-19 mRNA vaktsiin N ^a = 20 998 Juhud n1 ^b Jälgimisperioodi kestus ^c (n2 ^d)	Platseebo N ^a = 21 096 Juhud n1 ^b Jälgimisperioodi kestus ^c (n2 ^d)	Vaktsiini efektiivsuse % (95% CI ^e)
Kõik osalejad ^f	77 6,247 (20 712)	850 6,003 (20 713)	91,3 (89,0; 93,2)
16...64-aastased	70 4,859 (15 519)	710 4,654 (15 515)	90,6 (87,9; 92,7)
65-aastased ja vanemad	7 1,233 (4192)	124 1,202 (4226)	94,5 (88,3; 97,8)
65...74-aastased	6 0,994 (3350)	98 0,966 (3379)	94,1 (86,6; 97,9)
75-aastased ja vanemad	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

Märkus. Haigusjuhud kinnitati pöördtranskriptsiooni-polümeraasi ahelreaktsiooniga (RT-PCR) ja vähemalt ühe COVID-19-ga kooskõlas oleva sümptomiga (sümptomid olid muu hulgas palavik, uus või süvenev köha, uus või süvenev düspnoe, külmavärinad, uus või süvenev lihasevalu, uus maitse- või lõhnataju kaotus, valulik kõri, diarröa või oksendamise).

* Analüüsiti osalejaid, kelle kohta puudusid tõendid SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta (st N-siduvate antikehade analüüs [seerumis] oli 1. visiidiil negatiivne ning SARS-CoV-2 1. ja 2. visiidiil ninakaapega tuvastamatu) ning kelle ninakaape uuringutulemused olid negatiivsed igal plaanivälisel visiidiil enne 7 päeva möödumist 2. annuse manustamisest.

- N = konkreetses rühmas osalejate arv.
- n1 = tulemusnäitajate määratlusele vastavate osalejate arv.
- Antud tulemusnäitaja kogu jälgimisaeg 1000 inimaasta kohta kõigil uuritava tulemusnäitaja riskirühma kuuluvatel osalejatel. COVID-19 haigusjuhtude loendamise periood: 7 päeva pärast 2. annuse manustamist kuni jälgimisperioodi lõpuni.
- n2 = tulemusnäitaja riskirühma kuuluvate osalejate arv.
- Vaktsiini efektiivsuse kahepoolne 95% usaldusvahemik (CI) tuletatakse Clopperi ja Pearsoni meetodil, mida kohandatakse jälgimisaja põhiselt.
- Hõlmas kinnitatud juhte 12...15-aastastel osalejatel: 0 COVID-19 mRNA vaktsiini rühmas; 16 platseeborühmas.

Uuendatud efektiivsusanalüüsis oli COVID-19 mRNA vaktsiini efektiivsus COVID-19 esmakordse avaldumise ennetamisel (hinnatuna alates 7 päeva möödumisest 2. annuse manustamisest perioodil, mil Wuhan/metsiktüüpi ja alfa variandid olid domineerivad tüved) efektiivsuspopulatsioonis osalejatel, kelle kohta puudusid või esinesid tõendid SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta, platseeboga võrreldes 91,1% (95% CI 88,8...93,0%).

Lisaks näitasid alarühma uuendatud efektiivsusanalüüsid, et efektiivsuspunktide hinnangud olid sugude, etniliste rühmade ja geograafilise asukoha ning raske COVID-19 suure tekkeriskiga seotud kaasuvate haiguste ja rasvumusega osalejate lõikes sarnased.

Efektiivsus raske COVID-19 vastu

Teiseste efektiivsuse tulemusnäitajate uuendatud efektiivsusanalüüsid kinnitasid, et COVID-19 mRNA vaktsiin aitab ennetada rasket COVID-19.

13. märtsi 2021 seisuga kohaldub vaktsiini efektiivsus raske COVID-19 vastu ainult osalejatele, kes olid või ei olnud varem SARS-CoV-2 infektsiooni põdenud (tabel 8), kuna COVID-19 juhtude arv osalejatel, kellel ei olnud varasemat SARS-CoV-2 infektsiooni, oli sama mis osalejatel, kellel oli või ei olnud varasemat SARS-CoV-2 infektsiooni (nii COVID-19 mRNA vaktsiini kui ka platseeborühmas).

Tabel 8. Vaktsiini efektiivsus – raske COVID-19 esmakordne tekkimine platseebokontrolliga jälgimisperioodi jooksul osalejatel, kes olid või ei olnud varem SARS-CoV-2 infektsiooni põdenud (USA Toidu- ja Ravimiameti (FDA)* andmeil), pärast 1. annuse saamist või alates 7. päevast pärast 2. annuse saamist

	COVID-19 mRNA vaktsiin Juhud n1 ^a Jälgimisperioodi kestus (n2 ^b)	Platseebo Juhud n1 ^a Jälgimisperioodi kestus (n2 ^b)	Vaktsiini efektiivsuse % (95% CI ^c)
Pärast 1. annust ^d	1 8,439 ^e (22 505)	30 8,288 ^e (22 435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 päeva pärast 2. annust ^f	1 6,522 ^g (21 649)	21 6,404 ^g (21 730)	95,3 (70,9; 99,9)

Märkus. Haigusjuhud kinnitati pöördtranskriptsiooni-polümeraasi ahelreaktsiooniga (RT-PCR) ja vähemalt ühe COVID-19-ga kooskõlas oleva sümptomiga (sümptomid olid muu hulgas palavik, uus või süvenev köha, uus või süvenev düspnoe, külmavärinad, uus või süvenev lihasevalu, uus maitse- või lõhnataju kaotus, valulik kõri, diarröa või oksendamine).

* COVID-19 põhjustatud raske haigus on FDA määratluse kohaselt kinnitatud COVID-19 ja vähemalt üks järgmistest:

- puhkeseisundis esinevad kliinilised nähud, mis viitavad raskele süsteemsele haigusele (hingamissagedus ≥ 30 hingetõmmet minutis, südame löögisagedus ≥ 125 lööki minutis, hapnikuga küllastatus ruumiõhu tingimustes ja merepinna kõrgusel $\leq 93\%$ või arteriaalse vere hapniku osarõhu ja sissehingatud hapniku fraktsiooni suhe < 300 mmHg);
- hingamispuudulikkus [määratletud kui suures koguses hapniku, mitteinvasiivse ventilatsiooni, mehaanilise ventilatsiooni või kehavälise membraanoksügenatsiooni vajadus];
- tõendid šoki tekkimise kohta (süstoolne vererõhk < 90 mmHg, diastoolne vererõhk < 60 mmHg või vasopressorite kasutamise vajadus);
- oluline äge neeru-, maksa- või neuroloogiline funktsioonihäire;
- intensiivraviosakonda viimine;
- surm.

a. n1 = tulemusnäitajate määratlusele vastavate osalejate arv.

b. n2 = tulemusnäitaja riskirühma kuuluvate osalejate arv.

c. Vaktsiini efektiivsuse kahepoolne usaldusvahemik (CI) tuletatakse Clopperi ja Pearsoni meetodil, mida kohandatakse jälgimisaja põhisel.

d. Efektiivsust hinnati 1. annuse põhjal kogu (muudetud ravikavatsusega) efektiivsuspopulatsioonis, kuhu kuulusid kõik randomiseeritud osalejad, kes said vähemalt ühe annuse uuringuvaktsiini.

e. Antud tulemusnäitaja kogu jälgimisaeg 1000 inimaasta kohta kõigil uuritava tulemusnäitaja riskirühma kuuluvatel osalejatel. COVID-19 haigusjuhtude loendamise periood: pärast 1. annuse manustamist kuni jälgimisperioodi lõpuni.

f. Efektiivsuse hindamisel tugineti hinnatava efektiivsusega (7 päeva) populatsioonil, kuhu kuulusid kõik sobivad randomiseeritud osalejad, kellele tehakse kõik randomiseeritud vaktsineerimised eelnevalt kindlaksmääratud perioodil ja kellel ei ole arsti hinnangul muid olulisi kõrvalekaldeid uuringuplaanist.

g. Antud tulemusnäitaja kogu jälgimisaeg 1000 inimaasta kohta kõigil uuritava tulemusnäitaja riskirühma kuuluvatel osalejatel. COVID-19 haigusjuhtude loendamise periood: 7 päeva pärast 2. annuse manustamist kuni jälgimisperioodi lõpuni.

Efektiivsus ja immunogeensus noorukitel vanuses 12...15 aastat – pärast 2 annust

Uuringu 2 esimeses analüüsis (mis vastab järelkontrolli kestuse mediaanile > 2 kuud pärast 2. annust) 12...15-aastastel noorukitel, kelle kohta puudusid tõendid varasema infektsiooni põdemise kohta, ei esinenud haigusjuhte 1005 vaktsiini saanud osalejal ning esines 16 juhtu 978 platseebot saanud osalejal. Efektiivsuse punkthinnang on 100% (95% usaldusvahemik 75,3; 100,0). Osalejatest, kelle kohta olid või puudusid tõendid varasema infektsiooni põdemise kohta, ei esinenud haigusjuhte 1119 vaktsiini saanud osalejal ning esines 18 juhtu 1110 platseebot saanud osalejal. Ka see näitab, et efektiivsuse punkthinnang on 100% (95% usaldusvahemik 78,1; 100,0).

Uuendatud efektiivsusanalüüsid viidi läbi täiendavate kinnitatud COVID-19 juhtudega, mis lisandusid pimendatud, platseebokontrolliga jälgimise ajal, mis vastab efektiivsuspopulatsioonis järelkontrolli kestusele kuni 6 kuud pärast 2. annust.

Uuringu 2 uuendatud efektiivsusanalüüsis 12...15-aastastel noorukitel, kelle kohta puudusid tõendid varasema infektsiooni põdemise kohta, ei esinenud haigusjuhte 1057 vaktsiini saanud osalejale ning esines 28 juhtu 1030 platseebot saanud osalejale. Perioodil, mil alfa-variant oli domineeriv tüvi, oli efektiivsuse punkthinnang 100% (95% usaldusvahemik 86,8; 100,0). Osalejatest, kelle kohta olid või puudusid tõendid varasema infektsiooni põdemise kohta, ei esinenud haigusjuhte 1119 vaktsiini saanud osalejale ning esines 30 juhtu 1109 platseebot saanud osalejale. Ka see näitab, et efektiivsuse punkthinnang on 100% (95% usaldusvahemik 87,5; 100,0).

Uuringus 2 analüüsiti SARS-CoV-2 neutraliseerivate antikehade tiitreid 1 kuu pärast 2. annust juhuslikult valitud osalejate alarühmas, kellel ei olnud seroloogilisi ega virooloogilisi tõendeid varasema SARS-CoV-2 infektsiooni kohta kuni 1 kuu pärast 2. annust, ning võrreldi 12...15-aastaste noorukite (n = 190) ravivastust 16...25-aastaste osalejate omaga (n = 170).

12...15-aastaste vanuserühma võrdluses 16...25-aastaste vanuserühmaga oli geomeetriliste keskmiste tiitrite (*geometric mean titres*, GMT) suhe 1,76 ja kahepoolne 95% CI 1,47...2,10. Seega, kuna geomeetrilise keskmise suhte [*geometric mean ratio*, GMR] kahepoolse 95% CI alumine piir oli > 0,67, täideti 1,5-kordne mittehalevuse kriteerium.

Efektiivsus ja immunogeensus lastel vanuses 5...11 aastat (st 5 kuni < 12-aastased) – pärast 2 annust
Uuring 3 on I/II/III faasi uuring, mis hõlmab avatud, vaktsiini annust tuvastavat osa (I faas) ning mitmekeskuselise rahvusvahelise randomiseeritud, platseebokontrolliga (füsioloogiline lahus), vaatlejale pimendatud, efektiivsust hindavat osa (II/III faas), kuhu on kaasatud osalejad vanuses 5...11 aastat. Enamik (94,4%) randomiseeritud, vaktsiini saanud lastest said teise annuse 19...23 päeva pärast 1. annust.

Esialgsed vaktsiini efektiivsust kirjeldavad tulemused 5...11-aastastel lastel, kelle kohta puudusid tõendid SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta, on esitatud tabelis 9. COVID-19 juhtumeid ei täheldatud ei vaktsiinirühmas ega platseeborühmas osalejatel, kelle kohta olid tõendid SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta.

Tabel 9. Vaktsiini efektiivsus – COVID-19 esmakordne tekkimine 7 päeva jooksul pärast 2. annuse saamist: puudusid tõendid infektsiooni esinemise kohta enne 7 päeva möödumist 2. annuse manustamisest – II/III faas – lapsed vanuses 5...11 aastat, hinnatava efektiivsusega populatsioon

COVID-19 esmakordne tekkimine 7 päeva jooksul pärast 2. annuse saamist 5...11-aastastel lastel, kelle kohta puudusid tõendid SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta*			
	COVID-19 mRNA vaktsiin 10 µg/annus N ^a = 1305 Juhud n ^{1b} Jälgimisperioodi kestus ^c (n ^{2d})	Platseebo N ^a = 663 Juhud n ^{1b} Jälgimisperioodi kestus ^c (n ^{2d})	Vaktsiini efektiivsuse % (95% CI)
Lapsed vanuses 5...11 aastat	3 0,322 (1273)	16 0,159 (637)	90,7 (67,7; 98,3)

Märkus. Haigusjuhud kinnitati pöördtranskriptsiooni-polümeraasi ahelreaktsiooniga (RT-PCR) ja vähemalt ühe COVID-19-ga kooskõlas oleva sümptomiga (sümptomid olid muu hulgas palavik, uus või süvenev köha, uus või süvenev düspnoe, külmavärinad, uus või süvenev lihasevalu, uus maitse- või lõhnataju kaotus, valulik kõri, diarröa või oksendamine).

* Analüüsiti osalejaid, kelle kohta puudusid tõendid SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta (st N-siduvate antikehade analüüs [seerumis] oli 1. visiidil negatiivne ning SARS-CoV-2 1. ja 2. visiidil ninakaapega tuvastamatu) ning kelle ninakaape uuringutulemused olid negatiivsed igal plaanivälisel visiidil enne 7 päeva möödumist 2. annuse manustamisest.

- N = konkreetsetes rühmas osalejate arv.
- n¹ = tulemusnäitajate määratlusele vastavate osalejate arv.
- Antud tulemusnäitaja kogu jälgimisaeg 1000 inimaasta kohta kõigil uuritava tulemusnäitaja riskirühma kuuluvatel osalejatel. COVID-19 haigusjuhtude loendamise periood: 7 päeva pärast 2. annuse manustamist kuni jälgimisperioodi lõpuni.

d. n_2 = tulemusnäitaja riskirühma kuuluvate osalejate arv.

Eelnevalt täpsustatud hüpoteesil põhinev efektiivsusanalüüs viidi läbi pimendatud, platseebokontrolliga jälgimisperioodi jooksul lisandunud täiendavate kinnitatud COVID-19 juhtudega, mis esindab efektiivsuspopulatsioonis kuni 6-kuulist perioodi pärast 2. annuse manustamist.

Uuringu 3 efektiivsusanalüüsis 5...11-aastastel lastel, kelle kohta puudusid tõendid infektsiooni varasema põdemise kohta, esines 10 juhtu 2703 vaktsiini saanud osalejal ning 42 juhtu 1348 platseebot saanud osalejal. Perioodil, mil delta-variant oli domineeriv tüvi, oli efektiivsuse punkthinnang 88,2% (95% usaldusvahemik 76,2; 94,7). Osalejatel, kelle kohta olid või puudusid tõendid infektsiooni varasema põdemise kohta, esines 12 juhtu 3018 vaktsiini saanud osalejal ning 42 juhtu 1511 platseebot saanud osalejal. Efektiivsuse punkthinnang on 85,7% (95% usaldusvahemik 72,4; 93,2).

Uuringus 3 näitas SARS-CoV-2 50% neutraliseerivate antikehade tiitrite (NT50) analüüs 1 kuu pärast 2. annuse manustamist juhuslikult valitud osalejate alarühmas, kus võrreldi 5...11-aastaseid lapsi (st 5 kuni < 12-aastased) uuringu 3 II/III faasis ja uuringu 2 II/III faasis osalenud 16...25-aastaseid uuritavaid, kelle kohta puudusid seroloogilised või virooloogilised tõendid SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta kuni 1 kuu pärast 2. annust, ning kes vastasid nii GMR-i kui ka seroloogiliste vastuste erinevuse osas etteantud immunogeensandmete ülekandmise kriteeriumidele. Seroloogilise vastuse saavutanuteks loeti need, kes saavutasid SARS-CoV-2 NT50 vähemalt 4-kordse suurenemise võrreldes uuringueelsete näitajatega (enne 1. annuse saamist).

SARS-CoV-2 NT50 GMR 1 kuu pärast 2. annust oli 5...11-aastastel lastel (st 5 kuni < 12-aastastel) võrreldes noorte täiskasvanutega vanuses 16...25 aastat 1,04 (kahepoolne 95% usaldusvahemik: 0,93; 1,18). Osalejate hulgas, kelle kohta puudusid tõendid SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta kuni 1 kuu pärast 2. annust, tekkis 99,2%-l 5...11-aastastest lastest ja 99,2%-l 16...25-aastastest osalejatest seroloogiline vastus 1 kuu pärast 2. annust. Seroloogilise vastusega osalejate osakaalu erinevus kahe vanuserühma vahel (lapsed – noored täiskasvanud) oli 0,0% (kahepoolne 95% usaldusvahemik: -2,0%; 2,2%). Need andmed on esitatud tabelis 10.

Tabel 10. 50% neutraliseerivate antikehade tiitri geomeetrilise keskmise suhte kokkuvõtte ja seroloogilise vastusega osalejate osakaalude erinevus – 5...11-aastaste laste võrdlus (uuring 3) 16...25-aastaste osalejatega (uuring 2) – osalejad, kelle kohta puudusid tõendid infektsiooni varasema põdemise kohta kuni 1 kuu pärast 2. annust – immunogeensandmete ülekandmise alarühm – II/III faas – hinnatava immunogeensusega populatsioon

	Ajapunkt ^b	COVID-19 mRNA vaktsiin		5...11 aastat/ 16...25 aastat	Immunogeensandmete ülekandmise eesmärk saavutatud ^e (jah/ei)
		10 µg/annus 5...11 aastat N ^a = 264	30 µg/annus 16...25 aastat N ^a = 253		
50% neutraliseeriva tiitri geomeetriline keskmine (GMT^c)	1 kuu pärast 2. annust	1197,6 (1106,1; 1296,6)	1146,5 (1045,5; 1257,2)	1,04 (0,93; 1,18)	Jah
	Ajapunkt ^b	n ^g (%) (95% CI ^h)	n ^g (%) (95% CI ^h)	Erinevus % ⁱ (95% CI ⁱ)	Immunogeensandmete ülekandmise eesmärk saavutatud ^k (jah/ei)
Seroloogilise	1 kuu pärast	262 (99,2)	251 (99,2)	0,0	Jah

vastuse määr (%) 50% neutraliseeriva tiitri korral^f	2. annust	(97,3; 99,9)	(97,2; 99,9)	(-2,0; 2,2)	
---	-----------	--------------	--------------	-------------	--

Lühendid: CI = usaldusvahemik (*confidence interval*); GMR = geomeetrilise keskmise suhe (*geometric mean ratio*); GMT = geomeetrilise keskmise tiiter (*geometric mean titre*); LLOQ = kvantifitseerimise alampiir (*lower limit of quantitation*); NAAT = nukleiinhappe võimendusmeetod (*nucleic acid amplification test*); NT50 = 50% neutraliseeriv tiiter; SARS-CoV-2 = raskekujulise ägeda respiratoorse sündroomiga koroonaviirus-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*).

Märkus. Analüüsi osalejaid, kelle kohta puudusid seroloogilised ja viroloogilised tõendid (kuni 1 kuu pärast 2. annuse järgselt kogutud vereproovi) SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta (st N-siduvate antikehade analüüs [seerumis] oli 1. annuse visiidil ja 1 kuu pärast 2. annust negatiivne ning SARS-CoV-2 1. ja 2. annuse visiidil ninakaapega tuvastamatu ning kelle ninakaape uuringutulemused olid negatiivsed igal plaanivälisel visiidil kuni 1 kuu pärast 2. annuse järgselt kogutud vereproovi) ja kelle anamneesis ei olnud COVID-19.

Märkus. Seroloogiline vastus on määratletud kui $NT50 \geq 4$ -kordne suurenemine võrreldes uuringueelsete näitajatega (enne 1. annust). Kui uuringueelne näitaja on väiksem kui LLOQ, peetakse vaktsineerimisjärgset analüüsitulemust $\geq 4 \times LLOQ$ seroloogiliseks vastuseks.

- N = Osalejate arv, kellel on enne vaktsineerimist ja 1 kuu pärast 2. annust kehtivad ja kindlad analüüsitulemused. Need väärtused on ka nimetajad, mida kasutatakse seroloogilise vastuse määrade osakaalude arvutamisel.
- Uuringuplaaniga kindlaks määratud vereproovi võtmise ajad.
- GMT-d ja kahepoolset 95% usaldusvahemikud arvutati tiitrite keskmise logaritmi ja vastavate usaldusvahemike astendamise (Student T jaotuse alusel). Analüüsitulemustele, mille väärtus jäi alla LLOQ, määrati väärtuseks $0,5 \times LLOQ$.
- GMR-id ja kahepoolset 95% usaldusvahemikud arvutati tiitrite logaritmidest keskmiste erinevuste (vanus 5...11 aastat miinus vanus 16...25 aastat) ja vastavate usaldusvahemike astendamise (Student T jaotuse alusel).
- GMT-põhine immunogeensusandmete ülekandmine kinnitatakse juhul, kui GMR-i kahepoolse 95% usaldusvahemiku alampiir on $> 0,67$ ja GMR-i punkthinnang on $\geq 0,8$.
- SARS-CoV-2 NT50 määramiseks kasutati SARS-CoV-2 mNeonGreeni viiruse mikroneutraliseerimise analüüsi. Analüüsis kasutatakse USA_WA1/2020 tüvest pärinevat fluorestseeruvat reporterviirust ja viiruse neutraliseerimise kinnitamiseks kasutatakse Vero rakukultuuride monokihte. Näidis-NT50 määratletakse kui vastastikune seerumilahjendus, mille korral 50% viirusest neutraliseeritakse.
- n = osalejate arv, kellel tuvastati 1 kuu pärast 2. annust NT50 põhjal seroloogiline vastus.
- Täpne kahepoolne usaldusvahemik, mille arvutamiseks kasutati Clopperi-Pearsoni meetodit.
- Osakaalude erinevus, mille väljendamiseks kasutati protsenti (vanus 5...11 aastat miinus vanus 16...25 aastat).
- Kahepoolne usaldusvahemik (Miettineni ja Nurmineni meetodi põhjal) osakaalude erinevuse väljatoomiseks, mille väljendamiseks kasutati protsenti.
- Seroloogilise vastuse määrale tuginev immunogeensusandmete ülekandmine kinnitatakse juhul, kui seroloogilise vastuse erinevuse kahepoolse 95% usaldusvahemiku alampiir on suurem kui $-10,0\%$.

Immunogeensus lastel vanuses 5...11 aastat (st 5 kuni < 12-aastased) – pärast tõhustusannust

Uuringus 3 manustati Comirnaty tõhustusannus 401-le juhuslikult valitud osalejale. Tõhustussannuse efektiivsus lastel vanuses 5...11 aastat tuletatakse immunogeensususe põhjal. Immunogeensususe hindamiseks määrati SARS-CoV-2 võrdlustüve (USA_WA1/2020) NT50. Üks kuu pärast tõhustusannuse saamist näitasid NT50 analüüsid GMT-de olulist suurenemist 5...11-aastastel lastel, kelle kohta puudusid kuni 1 kuu pärast 2. annuse ja tõhustusannuse saamist seroloogilised ja viroloogilised tõendid varasema SARS-CoV-2 infektsiooni kohta. See analüüs on kokku võetud tabelis 11.

Tabel 11. Geomeetriliste keskmiste tiitrite kokkuvõte – NT50 – osalejad, kelle kohta puudusid tõendid infektsiooni põdemise kohta – II/III faas – immunogeensuse alarühm – 5...11-aastased – hinnatava immunogeensusega populatsioon

	Proovivõtu ajapunkt ^a		
	1 kuu pärast tõhustusannust (n ^b = 67)	1 kuu pärast 2. annust (n ^b = 96)	1 kuu pärast tõhustusannust/ 1 kuu pärast 2. annust
Analüüs	GMT^c (95% CI^c)	GMT^c (95% CI^c)	GMR^d (95% CI^d)
SARS-CoV-2 neutraliseerimise analüüs – NT50 (tiiter)	2720,9 (2280,1; 3247,0)	1253,9 (1116,0; 1408,9)	2,17 (1,76; 2,68)

Lühendid: CI = usaldusvahemik (*confidence interval*); GMR = geomeetrilise keskmise suhe (*geometric mean ratio*); GMT = geomeetrilise keskmise tiiter (*geometric mean titre*); LLOQ = kvantifitseerimise alampiir (*lower limit of quantitation*); NT50 = 50% neutraliseeriv tiiter; SARS-CoV-2 = raskekujulise ägeda respiratoorse sündroomiga koroonaviirus-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*).

- Uuringuplaaniga kindlaks määratud vereproovi võtmise ajad.
- n = osalejate arv, kellel on antud annuse / proovide võtmise ajapunktides konkreetse analüüsi jaoks kehtivad ja kindlad analüüsitulemused.
- GMT-d ja kahepoolset 95% usaldusvahemikud arvutati tiitrite keskmise logaritmi ja vastavate usaldusvahemike astendamise (Student T jaotuse alusel). Analüüsitulemustele, mille väärtus jäi alla LLOQ, määrati väärtuseks $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- GMR-id ja kahepoolset 95% usaldusvahemikud arvutati tiitrite logaritmi keskmiste erinevuste (1 kuu pärast tõhustusannust miinus 1 kuu pärast 2. annust) ja vastavate usaldusvahemike astendamise (Student T jaotuse alusel).

Kolmeannuselise esmase vaktsineerimisskeemi efektiivsus ja immunogeensus imikutel ja lastel vanuses 6 kuud kuni 4 aastat

Uuringu 3 efektiivsuse analüüs viidi läbi 6 kuu kuni 4 aasta vanuses osalejate kombineeritud populatsioonis ning see tugines juhtumitel, mis kinnitati COVID-19 mRNA vaktsiini rühmas 873 osalejal ja platseeborühmas 381 osalejal (randomiseerimissuhe 2:1), kes said kõik 3 annust uuringuvaktsiini pimendatud jälgimisperioodi jooksul, mil omikroni variant SARS-CoV-2 (BA.2) oli domineeriv (andmete kogumise lõppkuupäev 17. juuni 2022).

Vaktsiini efektiivsuse tulemused 6 kuu kuni 4 aasta vanustel osalejatel pärast 3. annust on esitatud tabelis 12.

Tabel 12. Vaktsiini efektiivsus – COVID 19 esmakordne tekkimine alates 7. päevast pärast 3. annuse saamist – pimendatud jälgimisperiod - osalejad, kelle kohta puudusid tõendid infektsiooni põdemise kohta enne 7. päeva möödumist 3. annuse saamisest – II/III faas – vanus 6 kuud kuni 4 aastat – hinnatava (3 annuse) efektiivsusega populatsioon

COVID-19 esmakordne tekkimine 7 päeva jooksul pärast 3. annuse saamist osalejatel, kelle kohta puudusid tõendid SARS-CoV2 infektsiooni varasema põdemise kohta*			
Alarühm	COVID-19 mRNA vaktsiin 3 mikrogrammi/annuses N ^a = 873 Juhud n1 ^b Jälgimisaeg ^c (n2 ^d)	Platseebo N ^a = 381 Juhud n1 ^b Jälgimisaeg ^c (n2 ^d)	Vaktsiini efektiivsuse % (95% CI ^e)
6-kuused kuni 4-aastased ^e	13 0,124 (794)	21 0,054 (351)	73,2 (43,8; 87,6)
2...4-aastased	9 0,081 (498)	13 0,033 (204)	71,8 (28,6; 89,4)
6...23-kuused	4 0,042 (296)	8 0,020 (147)	75,8 (9,7; 94,7)

Lühendid: NAAT = nukleiinhappe amplifikatsiooni meetod (*nucleic acid amplification test*);

N-binding = SARS-CoV-2 nukleoproteiini siduv; SARS-CoV-2 = raskekujulise ägeda respiratoorse sündroomiga koroonaviirus 2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*).

* Analüüsiti osalejaid, kelle kohta puudusid seroloogilised ja virooloogilised tõendid (enne 7 päeva möödumist 3. annuse saamisest) SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta (st N-siduvate antikehade analüüs [seerumis] oli 1. annuse visiidil ja 1 kuu pärast 2. annust (kui on saadaval) ja 3. annuse visiidil (kui on saadaval) negatiivne ning SARS-CoV-2 1., 2. ja 3. annuse visiidil ninakaapiga tuvastamatu ning kelle ninakaape uuringutulemused olid negatiivsed igal plaanivälisel visiidil enne 7 päeva möödumist 3. annuse saamisest) ja kelle anamneesis ei olnud COVID-19.

- N = konkreetsetes rühmas osalejate arv.
- n1 = tulemusnäitajate määratlusele vastavate osalejate arv.
- Antud tulemusnäitaja kogu jälgimisaeg 1000 inimaasta kohta kõigil uuritava tulemusnäitaja riskirühma kuuluvatel osalejatel. COVID-19 haigusjuhtude loendamise periood: 7 päeva pärast 3. annuse manustamist kuni jälgimisperioodi lõpuni.
- n2 = tulemusnäitaja riskirühma kuuluvate osalejate arv.
- Vaktsiini efektiivsuse kahepoolne 95% usaldusvahemik (CI) tuletatakse Clopperi ja Pearsoni meetodil, mida kohandatakse jälgimisaja põhiselt.

Vaktsiini efektiivsus osalejatel, kes olid või ei olnud varem SARS-CoV-2 infektsiooni põdenud, oli sarnane osalejatega, kes ei olnud varem SARS-CoV-2 infektsiooni põdenud.

Raske COVID-19 kriteeriumid (nagu on kirjeldatud uuringuplaanis, tuginedes FDA määratlusel ja kohandatuna lastele) olid täidetud 12 osalejal (8 COVID-19 mRNA vaktsiini rühmas ja 4 platseeborühmas) vanuses 6 kuud kuni 4 aastat. Osalejatel vanuses 6...23 kuud olid raske COVID-19 kriteeriumid täidetud kolmel juhul (2 COVID-19 mRNA vaktsiini rühmas ja 1 platseeborühmas).

Immunogeensust analüüsiti uuringu 3 immunogeensusedmetele ülekandmise alarühmas osalenud 82 uuritaval vanuses 6...23 kuud ning uuringus 3 osalenud 143 uuritaval vanuses 2...4 aastat, kelle kohta puudusid tõendid infektsiooni põdemise kohta kuni 1 kuu jooksul pärast 3. annuse saamist (andmete kogumise lõppkuupäev 29. aprill 2022).

SARS-CoV-2 vastaste 50% neutraliseerivate antikehade tiitrid (NT50) võrreldi uuringu 3 II/III faasi immunogeensuse hindamise alarühmas osalenud uuritavatel vanuses 6...23 kuud ja uuritavatel vanuses 2...4 aastat 1 kuu möödumisel pärast 3-annuselist esmast vaktsineerimisskeemi ning uuringu 2 II/III faasis osalenud, juhuslikkuse alusel valitud uuritavatel vanuses 16...25 aastat 1 kuu möödumisel pärast 2-annuselist esmast vaktsineerimisskeemi; hindamiseks kasutati võrdlustüve (USA_WA1/2020) mikroneutraliseerimise analüüsi.

Esmastes immunogeensuse andmete ülekandmise analüüsid võrreldi geomeetrisi keskmisi tiitreid (kasutades geomeetrisest keskmist suhet [GMR]) ja seroloogilise vastuse (määratletud kui NT50 \geq 4-kordne suurenemine võrreldes uuringueelsete näitajatega (enne 1. annust)) määrasid hinnatava immunogeensusega populatsioonis 6...23 kuu vanustel ja 2...4-aastastel osalejatel, kelle kohta puudusid tõendid infektsiooni põdemise kohta kuni 1 kuu jooksul pärast 3. annuse saamist, ning 16...25-aastastel osalejatel, kelle kohta puudusid tõendid infektsiooni põdemise kohta kuni 1 kuu jooksul pärast 2. annuse saamist. Eelnevalt kindlaksmääratud immunogeensuse andmete ülekandmise kriteeriumid olid täidetud nii GMR-i kui ka seroloogilise vastuse erinevuse osas mõlemas vanuserühmas (tabel 13).

Tabel 13. SARS-CoV-2 GMT-d (NT50) ja seroloogilise vastusega osalejate protsentuaalne erinevus 1 kuu pärast vaksineerimisskeemi – immunogeensuse andmete ülekandmise alarühm – osalejad vanuses 6 kuud kuni 4 aastat (uuring 3) 1 kuu pärast 3. annust ja osalejad vanuses 16...25 aastat (uuring 2) 1 kuu pärast 2. annust – kelle kohta puudusid tõendid varasema SARS-CoV-2 infektsiooni põdemise kohta – hinnatava immunogeensusega populatsioon

SARS-CoV-2 GMT-d (NT50) 1 kuu pärast vaksineerimisskeemi							
SARS-CoV-2 neutraliseerimise analüüs – NT50 (tiiter) ^e							
Vanus	N ^a	GMT ^b (95% CI ^b) (1 kuu pärast 3. annust)	Vanus	N ^a	GMT ^b (95% CI ^b) (1 kuu pärast 2. annust)	Vanus	GMR ^{c,d} (95% CI)
2...4 aastat	143	1535,2 (1388,2; 1697,8)	16...25 aastat	170	1180,0 (1066,6; 1305,4)	2 kuni 4 aastat / 16...25 aastat	1,30 (1,13; 1,50)
6...23 kuud	82	1406,5 (1211,3; 1633,1)	16...25 aastat	170	1180,0 (1066,6; 1305,4)	6 kuni 23 kuud / 16...25 aastat	1,19 (1,00; 1,42)
Seroloogilise vastusega osalejate osakaalude erinevus 1 kuu pärast vaksineerimisskeemi							
SARS-CoV-2 neutraliseerimise analüüs – NT50 (tiiter) ^e							
Vanus	N ^a	n ^f (%) (95% CI ^g) (1 kuu pärast 3. annust)	Vanus	N ^a	n ^f (%) (95% CI ^g) (1 kuu pärast 2. annust)	Vanus	Erinevus seroloogilise vastuse määrades % ^h (95% CI ^{i,j})
2...4 aastat	141	141 (100,0) (97,4; 100,0)	16...25 aastat	170	168 (98,8) (95,8; 99,9)	2 kuni 4 aastat / 16...25 aastat	1,2 (1,5; 4,2)
6...23 kuud	80	80 (100,0) (95,5; 100,0)	16...25 aastat	170	168 (98,8) (95,8; 99,9)	6 kuni 23 kuud / 16...25 aastat	1,2 (3,4; 4,2)

Lühendid: CI = usaldusvahemik (*confidence interval*); GMR = geomeetrisest keskmise suhte (*geometric mean ratio*); GMT = geomeetrisest keskmise tiiter (*geometric mean titre*); LLOQ = kvantifitseerimise alampiir (*lower limit of quantitation*); NAAT = nukleiinhappe võimendusmeetod (*nucleic acid amplification test*); N-binding = SARS-CoV-2 nukleoproteiini siduv; NT50 = 50% neutraliseeriv tiiter; SARS-CoV-2 = raskekujulise ägeda respiratoorse sündroomiga koroonaviirus-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*).

Märkus. Analüüsi osalejaid, kelle kohta puudusid seroloogilised ja virooloogilised tõendid [(kuni 1 kuu pärast 2. annuse (uuring 2) või 1 kuu pärast 3. annuse (uuring 3) järgselt kogutud vereproovi)] SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta [(st N-siduvate antikehade analüüs [seerumis] oli 1. annuse visiidil, 3. annuse visiidil (uuring 3) ja 1 kuu pärast 2. annust (uuring 2) või 1 kuu pärast 3. annust (uuring 3) negatiivne ning SARS-CoV-2 1., 2. ja 3. annuse (uuring 3) visiidil ninakaapaga tuvastamatu ning kelle ninakaape uuringutulemused olid negatiivsed igal plaanivälisel visiidil kuni 1 kuu pärast 2. annuse (uuring 2) või 1 kuu pärast 3. annuse (uuring 3) järgselt kogutud vereproovi)] ja kelle anamneesis ei olnud COVID-19.

Märkus. Seroloogiline vastus on määratletud kui \geq 4-kordne suurenemine võrreldes uuringueelsete näitajatega (enne 1. annust). Kui uuringueelne näitaja on väiksem kui LLOQ, peetakse vaksineerimisjärgset analüüsitulemust $\geq 4 \times$ LLOQ seroloogiliseks vastuseks.

- N = osalejate arv, kellel on antud annuse / proovide võtmise ajapunktides konkreetse analüüsi jaoks kehtivad ja kindlad analüüsitulemused GMT-de kohta ning osalejate arv, kellel on nii ravi alguses kui ka antud annuse / proovide võtmise ajapunktides konkreetse analüüsi jaoks kehtivad ja kindlad analüüsitulemused seroloogilise vastuse määrade kohta.
- GMT-d ja kahepoolsed 95% usaldusvahemikud arvutati tiitrite keskmise logaritmi ja vastavate usaldusvahemike astendamise (Student T jaotuse alusel). Analüüsitulemustele, mille väärtus jäi alla LLOQ, määrati väärtuseks $0,5 \times$ LLOQ.

- c. GMR-id ja kahepoolsed 95% usaldusvahemikud arvutati tiitrite logaritmidest keskmiste erinevuste (noorem vanuserühm miinus vanus 16...25 aastat) ja vastavate usaldusvahemike astendamise (Student T jaotuse alusel).
- d. Mõlemas nooremas vanuserühmas (2...4 aastat, 6...23 kuud) kinnitatakse GMR-põhine immunogeensusandmete ülekandmine juhul, kui GMR-i suhte kahepoolse 95% usaldusvahemiku alampiir on $> 0,67$ ja GMR-i punkthinnang on $\geq 0,8$.
- e. SARS-CoV-2 NT50 määramiseks kasutati SARS-CoV-2 mNeonGreeni viiruse mikroneutraliseerimise analüüsi. Analüüsis kasutatakse USA_WA1/2020 tüvest pärinevat fluorestseeruvat reporterviirust ja viiruse neutraliseerimise kinnitamiseks kasutatakse Vero rakukultuuride monokihte. Näidis-NT50 määratletakse kui vastastikune seerumilahendus, mille korral 50% viirusest neutraliseeritakse.
- f. n = osalejate arv, kellel oli antud analüüsile antud annuse / proovivõtu ajapunktis seroloogiline vastus.
- g. Täpne kahepoolne usaldusvahemik, mille arvutamiseks kasutati Clopperi-Pearsoni meetodit.
- h. Osakaalude erinevus, mille väljendamiseks kasutati protsenti (noorem vanuserühm miinus vanus 16...25 aastat).
- i. Kahepoolne usaldusvahemik (Miettineni ja Nurmineni meetodi põhjal) osakaalude erinevuse väljatoomiseks, mille väljendamiseks kasutati protsenti.
- j. Mõlemas nooremas vanuserühmas (2...4 aastat, 6...23 kuud) kinnitatakse seroloogilise vastuse määrale tuginev immunogeensusandmete ülekandmine juhul, kui seroloogilise vastuse erinevuse kahepoolse 95% usaldusvahemiku alampiir on suurem kui $-10,0\%$, tingimusel, et GMR-il põhinevad immunogeensusandmete ülekandmise kriteeriumid on täidetud.

Lapsed

Euroopa Raviamet on peatanud kohustuse esitada Comirnaty'ga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta COVID-19 ennetamises (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Ei kohaldata.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Korduvtoksilisuse, reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Üldine toksilisus

Rottidel, kellele manustati intramuskulaarselt Comirnaty't (inimesele mõeldud 3 täisannust üks kord nädalas, mille tagajärjel on kontsentratsioonid rottidel kehakaalu erinevuste tõttu suhteliselt suuremad), tekkisid süstekoha tursed ja erütem ning suurenes vere valgeliblede (sh basofiilide ja eosinofiilide) arv, mis on kooskõlas põletikulise ravivastusega; lisaks täheldati portaalhepatotsüütide vakuoliseerumist (ilma maksakahjustusteta). Kõik toimed olid pöörduvad.

Genotoksilisus/kartsinogeensus

Genotoksilisuse ega kartsinogeensusu uuringuid ei tehtud. Eeldatakse, et vaktsiini koostisosadel (lipiidid ja mRNA) ei ole genotoksilist potentsiaali.

Reproduktsioonitoksilisus

Reproduktsiooni- ja arengutoksilisust uuriti rottidega tehtud fertiilsuse ja arengutoksilisuse kombineeritud uuringus, kus emasetele rottidele manustati intramuskulaarselt Comirnaty't enne paaritumist ja tiinuse ajal (inimesele mõeldud 4 täisannust, mille tagajärjel on kontsentratsioonid rottidel kehakaalu erinevuste tõttu suhteliselt suuremad; annused manustati ajavahemikus alates 21. päevast enne paaritumist kuni 20. tiinuspäevani). SARS-CoV-2 neutraliseerivad antikehahäireaktsioonid tekkisid nii emasloomadel (ajavahemikus alates enne paaritumist kuni uuringu lõpuni 21. postnataalsel päeval) kui ka loodetel ja järglastel. Vaktsiiniga seotud toimeid emasloomade viljakusele, tiinusele ega embrüofetaalsele/järglaste arengule ei olnud. Vaktsiini platsentabarjääri läbimise või piimaga eritumise kohta andmed puuduvad.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

((4-hüdroksübutüül)asaandiüül)bis(heksaan-6,1-diüül)bis(2-heksüüldekanooat) (ALC-0315)

2-[(polüetüleenglükool)-2000]-N,N-ditetradetsüülatssetamiid (ALC-0159)

1,2-distearoüül-sn-glütsero-3-fosfokoliin (DSPC)

Kolesterool

Trometamool

Trometamoolvesinikkloriid

Sahharoos

Süstevesi

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal

Külmunud viaal

18 kuud säilitamisel temperatuuril -90 °C ... -60 °C .

Vaktsiin tarnitakse külmutatult temperatuuril -90 °C ... -60 °C . Külmutatud vaktsiini võib hoida pärast kättesaamist temperatuuril -90 °C ... -60 °C või 2 °C ... 8 °C .

Kui viaale on säilitatud külmutatult temperatuuril -90 °C ... -60 °C , võib vaktsiini 10 viaaliga pakendid lasta üles sulada temperatuuril 2 °C ... 8 °C 2 tunni jooksul või üksikud viaalid lasta üles sulada toatemperatuuril (kuni 30 °C) 30 minuti jooksul.

Ülessulanud viaal

10 nädalat säilitamist ja transportimist temperatuuril 2 °C ... 8 °C 18-kuulise kõlblikkusaja jooksul.

- Pärast vaktsiini võtmist temperatuurile 2 °C ... 8 °C tuleb uuendada väliskarbil olevat kõlblikkusaega ja vaktsiin tuleb enne selle möödumist ära kasutada või hävitada. Algne kõlblikkusaeg tuleb läbi kriipsutada.
- Kui vaktsiin tarnitakse temperatuuril 2 °C ... 8 °C , tuleb seda hoida temperatuuril 2 °C ... 8 °C . Veenduge, et välispakendil olev kõlblikkusaeg oleks uuendatud, et kajastada kõlblikkusaega külmkapis säilitamisel, ning et algne kõlblikkusaeg oleks läbi kriipsutatud.

Avamata viaale võib hoida enne kasutamist kuni 12 tundi temperatuuril 8 °C ... 30 °C .

Ülessulanud viaale võib käsitseda tavapärase valgustusega tubastes tingimustes.

Ülessulanud vaktsiini ei tohi uuesti külmutada.

Külmkapist väljavõetud vaktsiini käsitlemine erinevatel temperatuuridel

- Stabiilsusandmed näitavad, et ravim säilib avamata viaalis kuni 10 nädalat, kui seda hoitakse temperatuuril -2 °C ... 2 °C 10-nädalase säilitusaja jooksul temperatuuril 2 °C ... 8 °C .
- Stabiilsusandmed näitavad, et viaali võib hoida kuni 24 tundi temperatuuril 8 °C ... 30 °C , sealhulgas kuni 12 tundi pärast korgi esmakordset läbistamist.

See teave on mõeldud tervishoiutöötajate juhendamiseks ainult ajutiste temperatuurikõikumiste korral.

Lahjendatud ravim

Pärast lahjendamist naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega on dispersiooni kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus tõestatud 12 tunni jooksul temperatuuril 2 °C...30 °C, see hõlmab kuni 6 tunni pikkust transpordiaega. Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada, v.a juhud, mil lahjendamismeetod välistab mikrobioloogilise saastatuse riski. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab kasutusaegse säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida sügavkülmas temperatuuril –90 °C...–60 °C.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Säilitamise ajal tuleb vähendada valguse ligipääsu ning kaitsta otsese päikesevalguse ja ultraviolettkiirguse eest.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi ülessulamist ja lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

0,4 ml süstedispersiooni kontsentrati 2 ml läbipaistvas mitmeannuselises viaalis (I tüüpi klaasist), mis on suletud punnkorgi (sünteesilisest broombutüülkummist) ja kinnitatud alumiiniumümbrisega, millel on eemaldatav pruun plastkate. Ühes viaalis on 10 annust, vt lõik 6.6.

Pakendi suurused: 10 viaali.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kasutamiseelse käsitlemise juhend

Süstedispersiooni steriilsuse tagamiseks peab Comirnaty Omicron XBB.1.5 ettevalmistav tervishoiutöötaja järgima aseptika nõudeid.

- **Veenduge**, et viaalil oleks **pruun plastkate** ja ravimi **nimetus oleks Comirnaty Omicron XBB.1.5 (3 mikrogrammi)/annuses süstedispersiooni kontsentrati** (imikud ja lapsed vanuses 6 kuud kuni 4 aastat).
- Kui viaalil on muu ravimi nimetus, vt vastava ravimvormi ravimi omaduste kokkuvõtet.
- Kui viaale hoitakse külmutatuna, tuleb need enne kasutamist lasta üles sulada. Külmutatud viaalid tuleb ülessulamiseks viia ruumi, mille temperatuur on 2 °C...8 °C; 10 viaaliga pakendi ülessulamine võib võtta 2 tundi. Enne kasutamist tuleb veenduda, et viaalid oleks täielikult üles sulanud.
- Pärast viaalide võtmist temperatuurile 2 °C...8 °C tuleb uuendada karbil olevat kõlblikkusaega.
- Avamata viaale võib **hoida kuni 10 nädalat temperatuuril 2 °C...8 °C**, ületamata trükitud kõlblikkusaega (EXP).
- Teise võimalusena võib üksikuid külmutatud viaale lasta üles sulada 30 minuti jooksul temperatuuril kuni 30 °C.
- Enne kasutamist võib avamata viaale hoida kuni 12 tundi temperatuuril kuni 30 °C. Ülessulanud viaale võib käsitseda tavapärase valgustusega tubastes tingimustes.

Lahjendamine

- Laske ülessulanud dispersiooniga viaalil soojeneda toatemperatuurini ning enne lahjendamist pöörake seda ettevaatlikult 10 korda ümber. Mitte loksutada.
- Enne lahjendamist võib ülessulanud dispersioon sisaldada valgeid või valkjaid läbipaistmatuid amorfseid osakesi.
- Ülessulatatud vaktsiini tuleb lahjendada originaalviaalis **2,2 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega**, kasutades 21 G või peenemat nõela ja järgides aseptika nõudeid.

- Enne nõela väljatõmbamist viaali punnkorgist tasakaalustage rõhk viaalis, tõmmates tühja lahjendussüstlasse 2,2 ml õhku.
- Pöörake viaale lahjendatud dispersiooniga ettevaatlikult 10 korda ümber. Mitte loksutada.
- Lahjendatud vaktsiin peab olema valge kuni valkjas, ilma nähtavate osakesteta dispersioon. Kui lahjendatud vaktsiinis on nähtavaid osakesi või kui selle värv on muutunud, ei tohi seda kasutada.
- Pärast lahjendamist tuleb viaalidele märkida õige **hävitamise kuupäev ja kellaeg**.
- **Pärast lahjendamist** hoida temperatuuril 2 °C...30 °C ja kasutada **12 tunni** jooksul.
- Lahjendatud dispersiooni ei tohi lasta külmuda ja seda ei tohi loksutada. Kui hoiate lahjendatud dispersiooni külmkapis, laske sellel enne kasutamist toatemperatuurini soojeneda.

0,2 ml annuste ettevalmistamine

- Pärast lahjendamist sisaldab viaal 2,6 ml ning sellest saab välja tõmmata kümme 0,2 ml annust.
- Järgides aseptika nõudeid puhastage viaali punnkork ühekordse antiseptilise tampooniga.
- Tõmmake viaalist 0,2 ml Comirnaty Omicron XBB.1.5 imikutele ja lastele vanuses 6 kuud kuni 4 aastat.
Kümne annuse väljatõmbamiseks ühest viaalist tuleb kasutada **väikese tühimahuga süstlaid ja/või nõelu**. Süstla ja nõela kombinatsiooni tühimaht ei tohi olla suurem kui 35 mikrolitrit. Standardsete süstalde ja nõelte kasutamise korral ei pruugi ühes viaalis olla kümnenda annuse väljatõmbamiseks piisavalt vaktsiini.
- Üks vaktsiiniannus peab olema 0,2 ml.
- Kui viaali jäänud vaktsiini ei piisa täielikuks 0,2 ml annuseks, tuleb viaal ja järelejäänud vaktsiin hävitada.
- Hävitage kasutamata vaktsiin 12 tunni möödumisel pärast lahjendamist.

Hävitamine

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Saksamaa
Telefon: +49 6131 9084-0
Faks: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

8. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/20/1528/024

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 21. detsember 2020

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 10. oktoober 2022

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJAD JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJAD JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD

Bioloogilis(te) toimeaine(te) tootjate nimed ja aadressid

BioNTech Manufacturing Marburg GmbH
Emil-von-Behring-Strasse 76
35041 Marburg
Saksamaa

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Grange Castle Business Park
Clondalkin
Dublin 22
Iirimaa

Wyeth BioPharma Division of Wyeth Pharmaceuticals LLC
1 Burt Road
Andover, MA 01810
USA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutavate tootjate nimed ja aadressid

BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 - 19
55116 Mainz
Saksamaa

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Belgia

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

- **Ravimipartii ametlik kasutamiseks vabastamine**

Vastavalt direktiivi 2001/83/EÜ artiklile 114 vabastab ravimipartii ametlikuks kasutamiseks riiklik laboratoorium või selleks eesmärgiks määratud laboratoorium.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARBI SILT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

COMIRNATY 30 mikrogrammi/annuses süstedispersiooni kontsentraat
täiskasvanud ja 12-aastased ja vanemad noorukid
COVID-19 mRNA vaktsiin
tosinameraan

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Pärast lahjendamist sisaldab üks vial kuut 0,3 ml annust.

3. ABIAINED

Abiained: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, kolesterool, kaaliumkloriid, kaaliumdivesinikfosfaat, naatriumkloriid, dinaatriumfosfaatdihüdraat, sahharoos, süstevesi, naatriumhüdroksiid, vesinikkloriidhape

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstedispersiooni kontsentraat
195 mitmeannuselise viali

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Pärast lahjendamist – intramuskulaarne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.



Skaneerige lisateabe saamiseks.
www.comirnatyglobal.com

Enne kasutamist lahjendada iga viali sisu 1,8 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP (temperatuuril $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$... $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$)
Kõlblikkusaeg temperatuuril $2\text{ }^{\circ}\text{C}$... $8\text{ }^{\circ}\text{C}$:
(Kuni 1 kuu. Kriipsutage eelnev kõlblikkusaeg läbi)

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Enne lahjendamist hoida temperatuuril $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$... $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$, originaalpakendis, valguse eest kaitstult.
Pärast lahjendamist hoida temperatuuril $2\text{ }^{\circ}\text{C}$... $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ ja kasutada 6 tunni jooksul.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/20/1528/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL
VIAALI SILT**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

COMIRNATY 30 µg steriilne kontsentraat
COVID-19 mRNA vaktsiin
tosinameraan
i.m.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

Pärast lahjendamist – 6 annust 30 µg

6. MUU

Aegumiskellaeg:

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PAPPKARP (10 viaali)
KARBI SILT (195 viaali)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

COMIRNATY 30 mikrogrammi/annuses süstedispersioon
täiskasvanud ja 12-aastased ja vanemad noorukid
COVID-19 mRNA vaktsiin
tosinameraan

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üheannuselised viaalid

Üks viaal sisaldab ühte 0,3 ml annust.

Mitmeannuselised viaalid

Üks viaal sisaldab kuut 0,3 ml annust.

3. ABIAINED

Abiained: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, kolesterool, trometamool, trometamoolvesinikkloriid, sahharoos, süstevesi

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstedispersioon

Üheannuselised viaalid

10 üheannuselise viaali

Mitmeannuselised viaalid

10 mitmeannuselise viaali

195 mitmeannuselise viaali

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intramuskulaarne.
Enne kasutamist mitte lahjendada.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.



Skaneerige lisateabe saamiseks.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP (temperatuuril $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$... $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$)
Kõlblikkusaeg temperatuuril $2\text{ }^{\circ}\text{C}$... $8\text{ }^{\circ}\text{C}$:
(Kuni 10 nädalat. Kriipsutage eelnev kõlblikkusaeg läbi.)

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Pärast kättesaamist hoida temperatuuril $2\text{ }^{\circ}\text{C}$... $8\text{ }^{\circ}\text{C}$. Mitte lasta uuesti külmuda.
Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Mitmeannuselised viaalid

Pärast korgi esmakordset läbistamist hoida temperatuuril $2\text{ }^{\circ}\text{C}$... $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ ja kasutada 12 tunni jooksul.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBRID

Üheannuselised viaalid

EU/1/20/1528/013

Mitmeannuselised viaalid

EU/1/20/1528/002 10 mitmeannuselise viaali
EU/1/20/1528/003 195 mitmeannuselise viaali

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöökood

Lisatud on 2D-vöökood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL
VIAALI SILT**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

COMIRNATY 30 µg süstelahus
COVID-19 mRNA vaktsiin
tosinameraan
i.m.

2. MANUSTAMISVIIS

Mitte lahjendada

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

Üheannuselised viaalid

1 annus

Mitmeannuselised viaalid

6 annust 30 µg

6. MUU

Mitmeannuselised viaalid

Aegumiskellaeg:

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PAPPKARP (10 viaali)
KARBI SILT (195 viaali)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

COMIRNATY 10 mikrogrammi/annuses süstedispersiooni kontsentraat
5...11-aastased lapsed
COVID-19 mRNA vaktsiin
tosinameraan

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Pärast lahjendamist sisaldab üks viaal kümnet 0,2 ml annust.

3. ABIAINED

Abiained: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, kolesterool, trometamool, trometamoolvesinikkloriid, sahharoos, süstevesi

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstedispersiooni kontsentraat
10 mitmeannuselise viaali
195 mitmeannuselise viaali

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Pärast lahjendamist – intramuskulaarne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.



Skaneerige lisateabe saamiseks.
www.comirnatyglobal.com

Enne kasutamist lahjendada iga viaali sisu 1,3 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP (temperatuuril $-90\text{ °C} \dots -60\text{ °C}$)
Kõlblikkusaeg temperatuuril $2\text{ °C} \dots 8\text{ °C}$:
(Kuni 10 nädalat. Kriipsutage eelnev kõlblikkusaeg läbi.)

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Pärast kättesaamist hoida temperatuuril $2\text{ °C} \dots 8\text{ °C}$. Mitte lasta uuesti külmuda.
Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.
Pärast lahjendamist hoida temperatuuril $2\text{ °C} \dots 30\text{ °C}$ ja kasutada 12 tunni jooksul.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/20/1528/004 10 mitmeannuselise viaali
EU/1/20/1528/005 195 mitmeannuselise viaali

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vötkood

Lisatud on 2D-vötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL
VIAALI SILT**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

COMIRNATY 10 µg steriilne kontsentraat
COVID-19 mRNA vaktsiin
tosinameraan
i.m.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

Pärast lahjendamist – 10 annust 10 µg

6. MUU

Aegumiskellaeg:

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PAPPKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

COMIRNATY 3 mikrogrammi/annuses süstedispersiooni kontsentraat
lapsed vanuses 6 kuud kuni 4 aastat
COVID-19 mRNA vaktsiin
tosinameraan

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Pärast lahjendamist sisaldab üks viaal kümnet 0,2 ml annust.

3. ABIAINED

Abiained: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, kolesterool, trometamool, trometamoolvesinikkloriid, sahharoos, süstevesi

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstedispersiooni kontsentraat
10 mitmeannuselise viaali

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Pärast lahjendamist – intramuskulaarne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.



Skaneerige lisateabe saamiseks.
www.comirnatyglobal.com

Enne kasutamist lahjendada iga viaali sisu 2,2 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP (temperatuuril –90 °C...–60 °C)
Kõlblikkusaeg temperatuuril 2 °C...8 °C:
(Kuni 10 nädalat. Kriipsutage eelnev kõlblikkusaeg läbi.)

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Pärast kättesaamist hoida temperatuuril 2 °C...8 °C. Mitte lasta uuesti külmuda.
Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.
Pärast lahjendamist hoida temperatuuril 2 °C...30 °C ja kasutada 12 tunni jooksul.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/20/1528/010

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL
VIAALI SILT**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

COMIRNATY 3 µg steriilne kontsentraat
COVID-19 mRNA vaktsiin
tosinameraan
i.m.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

Pärast lahjendamist – 10 annust 3 µg

6. MUU

Aegumiskellaeg:

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PAPPKARP (10 viaali)
KARBI SILT (195 viaali)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

COMIRNATY Original/Omicron BA.1 (15/15 mikrogrammi)/annuses süstedispersioon
täiskasvanud ja 12-aastased ja vanemad noorukid
COVID-19 mRNA vaktsiin
tosinameraan/riltosinameraan

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab kuut 0,3 ml annust.
Üks annus sisaldab 15 mikrogrammi tosinameraani ja 15 mikrogrammi riltosinameraani.

3. ABIAINED

Abiained: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, kolesterool, trometamool, trometamoolvesinikkloriid, sahharoos, süstevesi

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstedispersioon
10 mitmeannuselise viaali
195 mitmeannuselise viaali

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intramuskulaarne.
Enne kasutamist mitte lahjendada.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.



Skaneerige lisateabe saamiseks.
www.comirnatyglobal.com

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP (temperatuuril $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$... $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$)
Kõlblikkusaeg temperatuuril $2\text{ }^{\circ}\text{C}$... $8\text{ }^{\circ}\text{C}$:
(Kuni 10 nädalat. Kriipsutage eelnev kõlblikkusaeg läbi.)

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Pärast kättesaamist hoida temperatuuril $2\text{ }^{\circ}\text{C}$... $-8\text{ }^{\circ}\text{C}$. Mitte lasta uuesti külmuda.
Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.
Pärast korgi esmakordset läbistamist hoida temperatuuril $2\text{ }^{\circ}\text{C}$... $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ ja kasutada 12 tunni jooksul.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/20/1528/006 10 mitmeannuselist viaali
EU/1/20/1528/007 195 mitmeannuselist viaali

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vötkood

Lisatud on 2D-vötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL
VIAALI SILT**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

COMIRNATY Original/Omicron BA.1 15/15 µg süstelahus
COVID-19 mRNA vaktsiin
tosinameraan/riltosinameraan
i.m.

2. MANUSTAMISVIIS

Mitte lahjendada

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6 annust 15/15 µg

6. MUU

Aegumiskellaeg:

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PAPPKARP (10 viaali)
KARBI SILT (195 viaali)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

COMIRNATY Original/Omicron BA.4-5 (15/15 mikrogrammi)/annuses süstedispersioon
täiskasvanud ja 12-aastased ja vanemad noorukid
COVID-19 mRNA vaktsiin
tosinameraan/famtosinameraan

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks annus sisaldab 15 mikrogrammi tosinameraani ja 15 mikrogrammi famtosinameraani

Üheannuselised viaalid

Üks viaal sisaldab ühte 0,3 ml annust.

Mitmeannuselised viaalid

Üks viaal sisaldab kuut 0,3 ml annust.

3. ABIAINED

Abiained: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, kolesterool, trometamool, trometamoolvesinikkloriid, sahharoos, süstevesi

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstedispersioon

Üheannuselised viaalid

10 üheannuselise viaali

Mitmeannuselised viaalid

10 mitmeannuselise viaali

195 mitmeannuselise viaali

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intramuskulaarne.

Enne kasutamist mitte lahjendada.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.



Skaneerige lisateabe saamiseks.
www.comirnatyglobal.com

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP (temperatuuril -90 °C ... -60 °C)
Kõlblikkusaeg temperatuuril 2 °C ... 8 °C :
(Kuni 10 nädalat. Kriipsutage eelnev kõlblikkusaeg läbi.)

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Pärast kättesaamist hoida temperatuuril 2 °C ... 8 °C . Mitte lasta uuesti külmuda.
Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Mitmeannuselised viaalid

Pärast korgi esmakordset läbistamist hoida temperatuuril 2 °C ... 30 °C ja kasutada 12 tunni jooksul.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBRID

Üheannuselised viaalid

EU/1/20/1528/014

Mitmeannuselised viaalid

EU/1/20/1528/008 10 mitmeannuselise viaali
EU/1/20/1528/009 195 mitmeannuselise viaali

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL
VIAALI SILT**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

COMIRNATY Original/Omicron BA.4-5 15/15 µg süstelahus
COVID-19 mRNA vaktsiin
tosinameraan/famtosinameraan
i.m.

2. MANUSTAMISVIIS

Mitte lahjendada

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

Üheannuselised viaalid

1 annus

Mitmeannuselised viaalid

6 annust 15/15 µg

6. MUU

Mitmeannuselised viaalid

Aegumiskellaaeg:

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PAPPKARP (10 viaali)
KARBI SILT (195 viaali)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

COMIRNATY Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogrammi)/annuses süstedispersiooni kontsentraat
5...11-aastased lapsed
COVID-19 mRNA vaktsiin
tosinameraan/famtosinameraan

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Pärast lahjendamist sisaldab üks viaal kümnet 0,2 ml annust.
Üks annus sisaldab 5 mikrogrammi tosinameraani ja 5 mikrogrammi famtosinameraani.

3. ABIAINED

Abiained: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, kolesterool, trometamool, trometamoolvesinikkloriid, sahharoos, süstevesi

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstedispersiooni kontsentraat
10 mitmeannuselise viaali
195 mitmeannuselise viaali

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Pärast lahjendamist – intramuskulaarne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.



Skaneerige lisateabe saamiseks.
www.comirnatyglobal.com

Enne kasutamist lahjendada iga viaali sisu 1,3 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP (temperatuuril -90 °C...-60 °C)
Kõlblikkusaeg temperatuuril 2 °C...8 °C:
(Kuni 10 nädalat. Kriipsutage eelnev kõlblikkusaeg läbi.)

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Pärast kättesaamist hoida temperatuuril 2 °C...8 °C. Mitte lasta uuesti külmuda.
Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.
Pärast lahjendamist hoida temperatuuril 2 °C...30 °C ja kasutada 12 tunni jooksul.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/20/1528/011 10 mitmeannuselist viaali
EU/1/20/1528/012 195 mitmeannuselist viaali

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vötkood

Lisatud on 2D-vötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL
VIAALI SILT**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

COMIRNATY Original/Omicron BA.4-5 5/5 µg steriilne kontsentraat
COVID-19 mRNA vaktsiin
tosinameraan/famtosinameraan
i.m.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

Pärast lahjendamist – 10 annust 5/5 µg

6. MUU

Aegumiskellaeg:

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PAPPKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

COMIRNATY Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogrammi)/annuses süstedispersioon
5...11-aastased lapsed
COVID-19 mRNA vaktsiin
tosinameraan/famtosinameraan

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks annus sisaldab 5 mikrogrammi tosinameraani ja 5 mikrogrammi famtosinameraani

Üheannuselised viaalid

Üks viaal sisaldab ühte 0,3 ml annust.

Mitmeannuselised viaalid

Üks viaal sisaldab kuut 0,3 ml annust.

3. ABIAINED

Abiained: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, kolesterool, trometamool, trometamoolvesinikkloriid, sahharoos, süstevesi

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstedispersioon

Üheannuselised viaalid

10 üheannuselise viaali

Mitmeannuselised viaalid

10 mitmeannuselise viaali

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intramuskulaarne.
Enne kasutamist mitte lahjendada.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.



Skaneerige lisateabe saamiseks.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP (temperatuuril $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$... $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$)
Kõlblikkusaeg temperatuuril $2\text{ }^{\circ}\text{C}$... $8\text{ }^{\circ}\text{C}$:
(Kuni 10 nädalat. Kriipsutage eelnev kõlblikkusaeg läbi.)

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Pärast kättesaamist hoida temperatuuril $2\text{ }^{\circ}\text{C}$... $8\text{ }^{\circ}\text{C}$. Mitte lasta uuesti külmuda.
Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Mitmeannuselised viaalid

Pärast korgi esmakordset läbistamist hoida temperatuuril $2\text{ }^{\circ}\text{C}$... $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ ja kasutada 12 tunni jooksul.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBRID

Üheannuselised viaalid

EU/1/20/1528/015

Mitmeannuselised viaalid

EU/1/20/1528/016

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHE

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vötkood

Lisatud on 2D-vötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL
VIAALI SILT**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

COMIRNATY Original/Omicron BA.4-5 5/5 µg süstelahus
COVID-19 mRNA vaktsiin
tosinameraan/famtosinameraan
i.m.

2. MANUSTAMISVIIS

Mitte lahjendada

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

Üheannuselised viaalid

1 annus

Mitmeannuselised viaalid

6 annust 5/5 µg

6. MUU

Mitmeannuselised viaalid

Aegumiskellaaeg:

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PAPPKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

COMIRNATY Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mikrogrammi)/annuses süstedispersiooni kontsentraat
lapsed vanuses 6 kuud kuni 4 aastat
COVID-19 mRNA vaktsiin
tosinameraan/famtosinameraan

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Pärast lahjendamist sisaldab üks viaal kümnet 0,2 ml annust.
Üks annus sisaldab 1,5 mikrogrammi tosinameraani ja 15 mikrogrammi famtosinameraani.

3. ABIAINED

Abiained: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, kolesterool, trometamool, trometamoolvesinikkloriid, sahharoos, süstevesi

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstedispersiooni kontsentraat
10 mitmeannuselise viaali

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Pärast lahjendamist – intramuskulaarne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.



Skaneerige lisateabe saamiseks.
www.comirnatyglobal.com

Enne kasutamist lahjendada iga viaali sisu 2,2 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP (temperatuuril -90 °C ... -60 °C)
Kõlblikkusaeg temperatuuril 2 °C ... 8 °C :
(Kuni 10 nädalat. Kriipsutage eelnev kõlblikkusaeg läbi.)

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Pärast kättesaamist hoida temperatuuril 2 °C ... 8 °C . Mitte lasta uuesti külmuda.
Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.
Pärast lahjendamist hoida temperatuuril 2 °C ... 30 °C ja kasutada 12 tunni jooksul.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/20/1528/017

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL
VIAALI SILT**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

COMIRNATY Original/Omicron BA.4-5 1,5/1,5 µg steriilne kontsentraat
COVID-19 mRNA vaktsiin
tosinameraan/famtosinameraan
i.m.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

Pärast lahjendamist – 10 annust 1,5/1,5 µg

6. MUU

Aegumiskellaeg:

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PAPPKARP (10 viaali)
KARBI SILT (195 viaali)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

COMIRNATY Omicron XBB.1.5 30 mikrogrammi/annuses süstedispersioon
täiskasvanud ja 12-aastased ja vanemad noorukid
COVID-19 mRNA vaktsiin
rakstosinameraan

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks annus sisaldab 30 mikrogrammi rakstosinameraani.

Üheannuselised viaalid

Üks viaal sisaldab ühte 0,3 ml annust.

Mitmeannuselised viaalid

Üks viaal sisaldab kuut 0,3 ml annust.

3. ABIAINED

Abiained: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, kolesterool, trometamool, trometamoolvesinikkloriid, sahharoos, süstevesi

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstedispersioon

Üheannuselised viaalid

10 üheannuselise viaali

Mitmeannuselised viaalid

10 mitmeannuselise viaali

195 mitmeannuselise viaali

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intramuskulaarne.

Enne kasutamist mitte lahjendada.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.



Skaneerige lisateabe saamiseks.
www.comirnatyglobal.com

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP (temperatuuril $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$... $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$)
Kõlblikkusaeg temperatuuril $2\text{ }^{\circ}\text{C}$... $8\text{ }^{\circ}\text{C}$:
(Kuni 10 nädalat. Kriipsutage eelnev kõlblikkusaeg läbi.)

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Pärast kättesaamist hoida temperatuuril $2\text{ }^{\circ}\text{C}$... $8\text{ }^{\circ}\text{C}$. Mitte lasta uuesti külmuda.
Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Mitmeannuselised viaalid

Pärast korgi esmakordset läbistamist hoida temperatuuril $2\text{ }^{\circ}\text{C}$... $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ ja kasutada 12 tunni jooksul.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBRID

Üheannuselised viaalid

EU/1/20/1528/018

Mitmeannuselised viaalid

EU/1/20/1528/019 10 mitmeannuselise viaali

EU/1/20/1528/020 195 mitmeannuselise viaali

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL
VIAALI SILT**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

COMIRNATY Omicron XBB.1.5 30 µg süstelahus
COVID-19 mRNA vaktsiin
rakstosinameraan
i.m.

2. MANUSTAMISVIIS

Mitte lahjendada

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

Üheannuselised viaalid

1 annus

Mitmeannuselised viaalid

6 annust 30 µg

6. MUU

Mitmeannuselised viaalid

Aegumiskellaaeg:

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PAPPKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

COMIRNATY Omicron XBB.1.5 10 mikrogrammi/annuses süstedispersiooni kontsentraat
5...11-aastased lapsed
COVID-19 mRNA vaktsiin
rakstosinameraan

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Pärast lahjendamist sisaldab üks viaal kümnet 0,2 ml annust.
Üks annus sisaldab 10 mikrogrammi rakstosinameraani.

3. ABIAINED

Abiained: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, kolesterool, trometamool, trometamoolvesinikkloriid, sahharoos, süstevesi

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstedispersiooni kontsentraat
10 mitmeannuselise viaali

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Pärast lahjendamist – intramuskulaarne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.



Skaneerige lisateabe saamiseks.
www.comirnatyglobal.com

Enne kasutamist lahjendada iga viaali sisu 1,3 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕBLIKKUSAEG

EXP (temperatuuril –90 °C...–60 °C)
Kõblikkusaeg temperatuuril 2 °C...8 °C:
(Kuni 10 nädalat. Kriipsutage eelnev kõblikkusaeg läbi.)

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Pärast kättesaamist hoida temperatuuril 2 °C...8 °C. Mitte lasta uuesti külmuda.
Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.
Pärast lahjendamist hoida temperatuuril 2 °C...30 °C ja kasutada 12 tunni jooksul.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/20/1528/021

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL
VIAALI SILT**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

COMIRNATY Omicron XBB.1.5 10 µg steriilne kontsentraat
COVID-19 mRNA vaktsiin
rakstosinameraan
i.m.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

Pärast lahjendamist – 10 annust 10 µg

6. MUU

Aegumiskellaeg:

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PAPPKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

COMIRNATY Omicron XBB.1.5 10 mikrogrammi/annuses süstedispersioon
5...11-aastased lapsed
COVID-19 mRNA vaktsiin
rakstosinameraan

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks annus sisaldab 10 mikrogrammi rakstosinameraani

Üheannuselised viaalid

Üks viaal sisaldab ühte 0,3 ml annust.

Mitmeannuselised viaalid

Üks viaal sisaldab kuut 0,3 ml annust.

3. ABIAINED

Abiained: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, kolesterool, trometamool, trometamoolvesinikkloriid, sahharoos, süstevesi

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstedispersioon

Üheannuselised viaalid

10 üheannuselise viaali

Mitmeannuselised viaalid

10 mitmeannuselise viaali

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intramuskulaarne.

Enne kasutamist mitte lahjendada.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.



Skaneerige lisateabe saamiseks.

www.comirnatyglobal.com

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP (temperatuuril -90 °C ... -60 °C)

Kõlblikkusaeg temperatuuril 2 °C ... 8 °C :

(Kuni 10 nädalat. Kriipsutage eelnev kõlblikkusaeg läbi.)

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Pärast kättesaamist hoida temperatuuril 2 °C ... 8 °C . Mitte lasta uuesti külmuda.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Mitmeannuselised viaalid

Pärast korgi esmakordset läbistamist hoida temperatuuril 2 °C ... 30 °C ja kasutada 12 tunni jooksul.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

BioNTech Manufacturing GmbH

An der Goldgrube 12

55131 Mainz, Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBRID

Üheannuselised viaalid

EU/1/20/1528/022

Mitmeannuselised viaalid

EU/1/20/1528/023

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL
VIAALI SILT**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

COMIRNATY Omicron XBB.1.5 10 µg süstelahus
COVID-19 mRNA vaktsiin
rakstosinameraan
i.m.

2. MANUSTAMISVIIS

Mitte lahjendada

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

Üheannuselised viaalid

1 annus

Mitmeannuselised viaalid

6 annust 10 µg

6. MUU

Mitmeannuselised viaalid

Aegumiskellaeg:

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PAPPKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

COMIRNATY Omicron XBB.1.5 3 mikrogrammi/annuses süstedispersiooni kontsentraat
lapsed vanuses 6 kuud kuni 4 aastat
COVID-19 mRNA vaktsiin
rakstosinameraan

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Pärast lahjendamist sisaldab üks viaal kümnet 0,2 ml annust.
Üks annus sisaldab 3 mikrogrammi rakstosinameraani.

3. ABIAINED

Abiained: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, kolesterool, trometamool, trometamoolvesinikkloriid, sahharoos, süstevesi

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstedispersiooni kontsentraat
10 mitmeannuselise viaali

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Pärast lahjendamist – intramuskulaarne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.



Skaneerige lisateabe saamiseks.
www.comirnatyglobal.com

Enne kasutamist lahjendada iga viaali sisu 2,2 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP (temperatuuril -90 °C ... -60 °C)
Kõlblikkusaeg temperatuuril 2 °C ... 8 °C :
(Kuni 10 nädalat. Kriipsutage eelnev kõlblikkusaeg läbi.)

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Pärast kättesaamist hoida temperatuuril 2 °C ... 8 °C . Mitte lasta uuesti külmuda.
Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.
Pärast lahjendamist hoida temperatuuril 2 °C ... 30 °C ja kasutada 12 tunni jooksul.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/20/1528/024

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL
VIAALI SILT**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

COMIRNATY Omicron XBB.1.5 3 µg steriilne kontsentraat
COVID-19 mRNA vaktsiin
rakstosinameraan
i.m.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

Pärast lahjendamist – 10 annust 3 µg

6. MUU

Aegumiskellaeg:

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Comirnaty 30 mikrogrammi/annuses süstedispersiooni kontsentraat Täiskasvanud ja 12-aastased ja vanemad noorukid COVID-19 mRNA vaktsiin tosinameraan

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne vaktsiini saamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Comirnaty ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Comirnaty saamist
3. Kuidas Comirnaty't manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Comirnaty't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Comirnaty ja milleks seda kasutatakse

Comirnaty on vaktsiin, mida kasutatakse SARS-CoV-2 poolt põhjustatud COVID-19 ennetamiseks.

Comirnaty 30 mikrogrammi/annuses süstedispersiooni kontsentraati manustatakse täiskasvanutele ja noorukitele alates 12 aasta vanusest.

Vaktsiini toimel hakkab immuunsüsteem (keha loomulik kaitsemehhanism) tootma antikehi ja vererakke, mis avaldavad viirusele vastutoimet, kaitstes seega COVID-19 eest.

Kuna Comirnaty ei sisalda immuunsuse tekitamiseks viirust, ei saa te selle kaudu COVID-19.

Vaktsiini kasutamine peab toimuma kooskõlas ametlike juhenditega.

2. Mida on vaja teada enne Comirnaty saamist

Comirnaty't ei tohi manustada

- kui olete toimeaine või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne vaktsiini saamist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega, kui:

- teil on pärast mis tahes muude vaktsiinide manustamist või pärast selle vaktsiini eelmist manustamiskorda tekkinud raske allergiline reaktsioon või hingamisraskused;
- tunnete end vaktsineerimisprotseduuri tõttu närvilisena või olete kunagi pärast mis tahes süstlanõelatorget minestanud;
- teil on kõrge palavikuga raske haigus või infektsioon. Kerge palaviku või ülemiste hingamisteede nakkuse, nt külmetushaiguse korral võite end siiski lasta vaktsineerida;
- teil on veritsusprobleemid või kui nahale tekivad kergesti sinised laigud või kui kasutate

- verehüübimist pärssivaid ravimeid;
- teil on nõrgenenud immuunsüsteem, nt sellise haiguse nagu HIV-nakkuse tõttu, või kui te võtate ravimeid, nt kortikosteroide, mis mõjutavad teie immuunsüsteemi.

Pärast vaktsineerimist Comirnaty'ga esineb müokardiidi (südamelihase põletik) ja perikardiidi (südamepauna põletik) suurenenud risk (vt lõik 4). Need seisundid võivad tekkida juba mõne päeva jooksul pärast vaktsineerimist ja on peamiselt esinenud 14 päeva jooksul. Neid on täheldatud sagedamini pärast teist vaktsineerimist ja sagedamini noorematel meestel. Lastel vanuses 5...11 aastat näib müokardiidi ja perikardiidi tekkerisk olevat väiksem kui 12...17-aastastel. Enamik müokardiidi ja perikardiidi juhte paraneb. Mõnedel juhtudel oli vajalik intensiivravi ning on esinenud surmaga lõppenud juhte. Pärast vaktsineerimist peate olema valvsad müokardiidi ja perikardiidi nähtude suhtes (nt raskendatud hingamine, südamepekslemine ja rindkerevalu) ning nende ilmnemisel pöörduma otsekohe arsti poole.

Nagu kõigi vaktsiinide puhul, ei pruugi ka Comirnaty kõiki vaktsineerituid täielikult kaitsta ning kaitse kestus ei ole teada.

Immuunpuudulikkusega isikutel võib Comirnaty olla vähem efektiivne. Kui teil on immuunpuudulikkus, võidakse teile manustada Comirnaty täiendavaid annuseid. Neil juhtudel tuleb COVID-19 vältimiseks jätkata füüsiliste ettevaatusabinõude rakendamist. Lisaks peavad teie lähikontaktsete olema asjakohaselt vaktsineeritud. Sobivate individuaalsete soovitusete osas pidage nõu oma arstiga.

Lapsed

Comirnaty 30 mikrogrammi/annuses süstedispersiooni kontsentrati ei soovitata kasutada alla 12 aasta vanustel lastel.

Kuuekuustele ja vanematele imikutele ning alla 12-aastastele lastele on saadaval lastele mõeldud ravimvormid. Üksikasjad leiate teiste ravimvormide pakendi infolehest.

Vaktsiini ei soovitata kasutada alla 6 kuu vanustel imikutel.

Muud ravimid ja Comirnaty

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid või kui teile on hiljuti manustatud mõnda muud vaktsiini.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase või arvate end olevat rase, pidage enne selle vaktsiini saamist nõu oma arsti, meditsiiniõe või apteekriga.

Comirnaty't võib kasutada raseduse ajal. Suur hulk andmeid rasedatelt, keda vaktsineeriti Comirnaty'ga raseduse teisel ja kolmandal trimestril, ei ole näidanud ebasoodsaid toimeid rasedusele ega lootele. Ehkki andmed toime kohta rasedusele või vastsündinule pärast vaktsineerimist esimesel trimestril on hetkel piiratud, raseduse katkemise risk ei ole muutunud.

Comirnaty't võib kasutada rinnaga toitmise ajal.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Mõned lõigus 4 „Võimalikud kõrvaltoimed” mainitud vaktsineerimise kõrvaltoimed võivad ajutiselt mõjutada teie autojuhtimise või masinate käsitlemise võimet. Enne autojuhtimist või masinate käsitlemist oodake, kuni need mõjud on kadunud.

Comirnaty sisaldab kaaliumi ja naatriumi

Vaktsiin sisaldab vähem kui 1 mmol (39 mg) kaaliumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „kaaliumivaba“.

Vaktsiin sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba”.

3. Kuidas Comirnaty't manustatakse

Comirnaty't süstitakse pärast lahjendamist 0,3 ml teie õlavarrelihasesse.

Saate 1 süste, olenemata sellest, kas teid on eelnevalt COVID-19 vastu vaktsineeritud või mitte.

Kui teid on eelnevalt COVID-19 vastu vaktsineeritud, ei tohi teile Comirnaty't manustada enne, kui on möödunud vähemalt 3 kuud viimase annuse saamisest.

Kui teil on immuunpuudulikkus, võidakse teile manustada Comirnaty täiendavaid annuseid.

Kui teil on lisaküsimusi Comirnaty kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik vaktsiinid, võib Comirnaty põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed: võivad esineda enam kui ühel inimesel 10-st

- valu ja turse süstekohas;
- väsimus, peavalu;
- lihasevalu, liigesevalu;
- külmavärinad, palavik;
- kõhulahtisus.

Mõned neist kõrvaltoimetest esinesid 12...15-aastastel noorukitel veidi sagedamini kui täiskasvanutel.

Sageli esinevad kõrvaltoimed: võivad esineda kuni ühel inimesel 10-st

- punetus süstekohas;
- iiveldus, oksendamine;
- lümfisõlmede suurenemine (sagedamini täheldatud pärast tõhustusannust).

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed: võivad esineda kuni ühel inimesel 100-st

- halb enesetunne, nõrkustunne või energiapuudus/unisus;
- valu käsivarres;
- unetus;
- sügelus süstekohas;
- allergilised reaktsioonid, nagu lööve või sügelus;
- söögiisu vähenemine;
- pearinglus;
- liighigistamine, öine higistamine.

Harva esinevad kõrvaltoimed: võivad esineda kuni ühel inimesel 1000-st

- ajutine ühepoolne näonärvihalvatus;
- allergilised reaktsioonid, nagu nõgestõbi või näo turse.

Väga harva esinevad kõrvaltoimed: võivad esineda kuni ühel inimesel 10 000-st

- südamelihasepõletik (müokardiit) või südamepauna põletik (perikardiit), mis võib põhjustada raskendatud hingamist, südamepekslemist ja rindkerevalu.

Teadmata: (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- raske allergiline reaktsioon;

- vaksineeritud jäsme ulatuslik turse;
- näo turse (näo turse võib esineda patsientidel, kes on näopiirkonda saanud dermatoloogilisi täitesüste);
- nahareaktsioon, mis põhjustab punaseid täppe või laiike nahal ja võib välja näha nagu märklaud, millel on tumepunane südamik ja selle ümber kahvatupunased rõngad (multiformne erüteem);
- ebatavaline tunne nahas, nagu surin või kihelus (paresteesia);
- tundlikkuse kadu, eriti nahas (hüpesteesia);
- vererohke menstruatsioon (enamik juhte näis olevat kerged ja ajutised).

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu, lisades partii numbri, kui see on saadaval. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Comirnaty't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Alljärgnev säilitamist, kõlblikkusaega, kasutamist ja käsitsemist puudutav teave on ainult tervishoiutöötajatele.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja sildil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida sügavkülmas temperatuuril $-90\text{ °C} \dots -60\text{ °C}$. Avamata viaale võib hoida ja transportida ühe kuni 2-nädalase perioodi jooksul temperatuuril $-25\text{ °C} \dots -15\text{ °C}$ ning seejärel viia uuesti temperatuurile $-90\text{ °C} \dots -60\text{ °C}$, mitte ületades trükitud kõlblikkusaega (EXP).

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Kui on säilitatud külmutatult temperatuuril $-90\text{ °C} \dots -60\text{ °C}$, võib vaktsiini 195 viaaliga pakendid lasta üles sulada temperatuuril $2\text{ °C} \dots 8\text{ °C}$ 3 tunni jooksul või üksikud viaalid lasta üles sulada toatemperatuuril (kuni 30 °C) 30 minuti jooksul.

Ülimadalal temperatuuril ($< -60\text{ °C}$) hoitud külmunud viaalide asukoha vahetamine

- Suletud kaanega viaalialuseid, millel on 195 ülimadala temperatuuriga sügavkülmast ($< -60\text{ °C}$) välja võetud viaali, võib hoida temperatuuril kuni 25 °C kuni 5 minutit.
- Avatud kaanega viaalialuseid või viaalialuseid, millel on vähem kui 195 ülimadala temperatuuriga sügavkülmast ($< -60\text{ °C}$) välja võetud viaali, võib hoida temperatuuril kuni 25 °C kuni 3 minutit.
- Kui viaalialused on pärast hoidmist temperatuuril kuni 25 °C sügavkülmkambris tagasi viidud, ei tohi neid sealt uuesti välja võtta enne, kui alles vähemalt 2 tunni möödumisel.

Temperatuuril $-25\text{ °C} \dots -15\text{ °C}$ hoitud külmunud viaalide asukoha vahetamine

- Suletud kaanega viaalialuseid, millel on 195 sügavkülmast ($-25\text{ °C} \dots -15\text{ °C}$) välja võetud viaali, võib hoida temperatuuril kuni 25 °C kuni 3 minutit.
- Avatud kaanega viaalialuseid või viaalialuseid, millel on vähem kui 195 sügavkülmast ($-25\text{ °C} \dots -15\text{ °C}$) välja võetud viaali, võib hoida temperatuuril kuni 25 °C kuni 1 minut.

Kui viaal on viaalialuselt eemaldatud, tuleb see kasutamiseks lasta üles sulada.

Pärast ülessulamist tuleb vaktsiin lahjendada ja kohe ära kasutada. Pärast sügavkülmast väljavõtmist on lahjendamata vaktsiini kasutusaegne stabiilsus tõestatud kuni 1 kuu temperatuuril $2\text{ °C} \dots 8\text{ °C}$, mitte ületades trükitud kõlblikkusaega (EXP). Selle ühekuulise kõlblikkusaja perioodil, säilitades ravimit

temperatuuril 2 °C...8 °C, võib seda transportida kuni 48 tunni jooksul. Avamata vaktsiini võib hoida enne kasutamist kuni 2 tundi temperatuuril kuni 30 °C.

Ülessulanud viaale võib käsitseda tavapärase valgustusega tubastes tingimustes.

Pärast lahjendamist võib vaktsiini hoida ja transportida temperatuuril 2 °C...30 °C ja kasutada 6 tunni jooksul. Kasutamata vaktsiin tuleb hävitada.

Pärast sügavkülmast väljavõtmist ja lahjendamist tuleb viaalidele märkida uus aegumiskuupäev ja -kellaeg. Pärast ülessulamist ei tohi vaktsiini uuesti külmutada.

Ärge kasutage, kui märkate lahjendatud vaktsiinis nähtavaid osakesi või kui selle värv on muutunud.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Comirnaty sisaldab

- COVID-19 mRNA vaktsiini (modifitseeritud nukleosiidiga) toimeaine on tosinameraan. Pärast lahjendamist sisaldab viaal kuut 0,3 ml annust, igas 30 mikrogrammi tosinameraani.
- Teised koostisosad on:
 - ((4-hüdroksübutüül)asaandiüül)bis(heksaan-6,1-diiül)bis(2-heksüüldekanooat) (ALC-0315)
 - 2-[(polüetüleenglükool)-2000]-N,N-ditetradetsüülatsietamiid (ALC-0159)
 - 1,2-distearüül-sn-glütsero-3-fosfokoliin (DSPC)
 - kolesterool
 - kaaliumkloriid
 - kaaliumdivesinikfosfaat
 - naatriumkloriid
 - dinaatriumfosfaatdihüdraat
 - sahharoos
 - süstevesi
 - naatriumhüdroksiid (pH kohandamiseks)
 - vesinikkloriidhape (pH kohandamiseks)

Kuidas Comirnaty välja näeb ja pakendi sisu

Vaktsiin on valge kuni valkjas dispersioon (pH 6,9...7,9) mitmeannuselises (6 annuse valmistamiseks) 2 ml läbipaistvas viaalis (I tüüpi klaasist), mis on suletud kummist punnkorgi ja kinnitatud alumiiniumümbrisega, millel on eemaldatav plastkate.

Pakendi suurus: 195 viaali.

Müügiloa hoidja

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Saksamaa
Telefon: +49 6131 9084-0
Faks: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

Tootjad

BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 - 19
55116 Mainz
Saksamaa

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Belgia

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

- **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg:** Pfizer S.A./N.V., Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
- **България:** Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон, България, Тел: +359 2 970 4333
- **Česká republika:** Pfizer, spol. s r.o., Tel: +420 283 004 111
- **Danmark:** Pfizer ApS, Tlf: +45 44 201 100
- **Deutschland:** BioNTech Manufacturing GmbH, Tel: +49 6131 90840
- **Eesti:** Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal, Tel: +372 666 7500
- **Ελλάδα:** Pfizer Ελλάς Α.Ε., Τηλ.: +30 210 6785 800
- **España:** Pfizer, S.L., Tel: +34914909900
- **France:** Pfizer, Tél +33 1 58 07 34 40
- **Hrvatska:** Pfizer Croatia d.o.o., Tel: +385 1 3908 777
- **Ireland:** Pfizer Healthcare Ireland, Tel: 1800 633 363 (toll free), +44 (0)1304 616161
- **Ísland:** Icepharma hf, Simi: +354 540 8000
- **Italia:** Pfizer S.r.l., Tel: +39 06 33 18 21
- **Κύπρος:** Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch), Τηλ: +357 22 817690
- **Latvija:** Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā, Tel.: +371 670 35 775
- **Lietuva:** Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje, Tel. +370 52 51 4000
- **Magyarország:** Pfizer Kft, Tel: +36 1 488 3700
- **Malta:** Vivian Corporation Ltd., Tel: +35621 344610
- **Norge:** Pfizer AS, Tlf: +47 67 526 100
- **Nederland:** Pfizer BV, Tel: +31 (0)10 406 43 01
- **Österreich:** Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H, Tel: +43 (0)1 521 15-0
- **Polska:** Pfizer Polska Sp. z o.o., Tel.: +48 22 335 61 00
- **Portugal:** Laboratórios Pfizer, Lda., Tel: +351 21 423 5500
- **România:** Pfizer Romania S.R.L, Tel: +40 (0) 21 207 28 00
- **Slovenija:** Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana, Tel.: +386 (0) 1 52 11 400
- **Slovenská republika:** Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka, Tel: +421 2 3355 5500
- **Suomi/Finland:** Pfizer Oy, Puh/Tel: +358 (0)9 430 040
- **Sverige:** Pfizer AB, Tel: +46 (0)8 550 520 00
- **United Kingdom (Northern Ireland):** Pfizer Limited, Tel: +44 (0) 1304 616161

Infoleht on viimati uuendatud

Kui soovite pakendi infolehte muus keeles, skaneerige koodi mobiilseadmega.



URL: www.comirnatyglobal.com

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Manustage Comirnaty't pärast lahjendamist ühe 0,3 ml intramuskulaarse süstena, olenemata sellest, kas vaktsineeritavat on eelnevalt COVID-19 vastu vaktsineeritud või mitte.

Isikutele, keda on eelnevalt COVID-19 vastu vaktsineeritud, tuleb Comirnaty't manustada vähemalt 3 kuud pärast COVID-19 vaktsiini viimase annuse saamist.

Täiendavaid annuseid võib manustada isikutele, kellel on raske immuunpuudulikkus.

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Kasutamiseelse käsitsemise juhend

Süstedispersiooni steriilsuse tagamiseks peab Comirnaty't ettevalmistav tervishoiutöötaja järgima aseptika nõudeid.

- **Veenduge**, et viaalil oleks **lilla plastkate** ja ravimi **nimetus oleks Comirnaty 30 mikrogrammi/annuses süstedispersiooni kontsentraat** (12-aastased ja vanemad).
- Kui viaalil on muu ravimi nimetus, vt vastava ravimvormi ravimi omaduste kokkuvõtet.
- Viaale hoitakse külmutatuna ja need tuleb enne lahjendamist lasta üles sulada. Külmutunud viaalid tuleb ülessulamiseks viia ruumi, mille temperatuur on 2 °C...8 °C; 195 viaaliga pakendi ülessulamine võib võtta 3 tundi. Teise võimalusena võib külmutatud viaale lasta üles sulada ka 30 minuti jooksul temperatuuril kuni 30 °C ning seejärel kohe ära kasutada.
- Avamata viaale võib **hoida kuni 1 kuu temperatuuril 2 °C...8 °C**, ületamata trükitud kõlblikkusaega (EXP). Selle ühekuulise kõlblikkusaja perioodil, säilitades ravimit temperatuuril 2 °C...8 °C, võib seda transportida kuni 48 tunni jooksul.
- Laske ülessulanud dispersiooniga viaalidel soojeneda toatemperatuurini. Enne kasutamist võib avamata viaale hoida kuni 12 tundi temperatuuril kuni 30 °C. Ülessulanud viaale võib käsitseda tavapärase valgustusega tubastes tingimustes.

Lahjendamine

- Enne lahjendamist pöörake viaali ettevaatlikult 10 korda ümber. Mitte loksutada.
- Enne lahjendamist võib ülessulanud dispersioon sisaldada valgeid või valkjaid läbipaistmatuid amorfseid osakesi.
- Ülessulanud vaktsiini tuleb lahjendada originaalviaalis **1,8 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega**, kasutades 21 G või peenemat nõela ja järgides aseptika nõudeid.
- Enne nõela väljatõmbamist viaali punnkorgist tasakaalustage rõhk viaalis, tõmmates tühja lahjendussüstlasse 1,8 ml õhku.
- Pöörake viaale lahjendatud dispersiooniga ettevaatlikult 10 korda ümber. Mitte loksutada.
- Lahjendatud vaktsiin peab olema valkjas, ilma nähtavate osakesteta dispersioon. Kui lahjendatud vaktsiinis on nähtavaid osakesi või kui selle värv on muutunud, ei tohi seda kasutada.
- Pärast lahjendamist tuleb viaalidele märkida õige **aegumiskuupäev ja -kellaeg**.
- **Pärast lahjendamist** hoida temperatuuril 2 °C...30 °C ja kasutada **6 tunni** jooksul, sh transportile kulunud aeg.
- Lahjendatud dispersiooni ei tohi lasta külmuda ja seda ei tohi loksutada. Kui hoiate lahjendatud dispersiooni külmkapis, laske sellel enne kasutamist toatemperatuurini soojeneda.

0,3 ml annuste ettevalmistamine

- Pärast lahjendamist sisaldab viaal 2,25 ml ning sellest saab välja tõmmata kuus 0,3 ml annust.
- Järgides aseptika nõudeid puhastage viaali punnkork ühekordse antiseptilise tamponiga.
- Tõmmake viaalist 0,3 ml Comirnaty't.
Kuuenda annuse väljatõmbamiseks ühest viaalist tuleb kasutada **väikese tühimahuga süstlaid ja/või nõelu**. Süstla ja nõela kombinatsiooni tühimaht ei tohi olla suurem kui 35 mikrolitrit. Standardsete süstalde ja nõelte kasutamise korral ei pruugi ühes viaalis olla kuuenta annuse väljatõmbamiseks piisavalt vaktsiini.
- Üks vaktsiiniannus peab olema 0,3 ml.

- Kui viaali jäänud vaktsiinist ei piisa täielikuks 0,3 ml annuseks, tuleb viaal ja järelejäänud vaktsiin hävitada.
- Hävitage kasutamata vaktsiin 6 tunni möödumisel pärast lahjendamist.

Hävitamine

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Comirnaty 30 mikrogrammi/annuses süstedispersioon Täiskasvanud ja 12-aastased ja vanemad noorukid COVID-19 mRNA vaktsiin tosinameraan

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne vaktsiini saamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Comirnaty ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Comirnaty saamist
3. Kuidas Comirnaty't manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Comirnaty't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Comirnaty ja milleks seda kasutatakse

Comirnaty on vaktsiin, mida kasutatakse SARS-CoV-2 poolt põhjustatud COVID-19 ennetamiseks.

Comirnaty 30 mikrogrammi/annuses süstedispersiooni manustatakse täiskasvanutele ja noorukitele alates 12 aasta vanusest.

Vaktsiini toimel hakkab immuunsüsteem (keha loomulik kaitsemehhanism) tootma antikehi ja vererakke, mis avaldavad viirusele vastutoimet, kaitstes seega COVID-19 eest.

Kuna Comirnaty ei sisalda immuunsuse tekitamiseks viirust, ei saa te selle kaudu COVID-19.

Vaktsiini kasutamine peab toimuma kooskõlas ametlike juhenditega.

2. Mida on vaja teada enne Comirnaty saamist

Comirnaty't ei tohi manustada

- kui olete toimeaine või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne vaktsiini saamist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega, kui:

- teil on pärast mis tahes muude vaktsiinide manustamist või pärast selle vaktsiini eelmist manustamiskorda tekkinud raske allergiline reaktsioon või hingamisraskused;
- tunnete end vaktsineerimisprotseduuri tõttu närvilisena või olete kunagi pärast mis tahes süstlanõelatorget minestanud;
- teil on kõrge palavikuga raske haigus või infektsioon. Kerge palaviku või ülemiste hingamisteede nakkuse, nt külmetushaiguse korral võite end siiski lasta vaktsineerida;
- teil on veritsusprobleemid või kui nahale tekivad kergesti sinised laigud või kui kasutate

- verehüübimist pärssivaid ravimeid;
- teil on nõrgenenud immuunsüsteem, nt sellise haiguse nagu HIV-nakkuse tõttu, või kui te võtate ravimeid, nt kortikosteroide, mis mõjutavad teie immuunsüsteemi.

Pärast vaktsineerimist Comirnaty'ga esineb müokardiidi (südamelihase põletik) ja perikardiidi (südamepauna põletik) suurenenud risk (vt lõik 4). Need seisundid võivad tekkida juba mõne päeva jooksul pärast vaktsineerimist ja on peamiselt esinenud 14 päeva jooksul. Neid on täheldatud sagedamini pärast teist vaktsineerimist ja sagedamini noorematel meestel. Lastel vanuses 5...11 aastat näib müokardiidi ja perikardiidi tekkerisk olevat väiksem kui 12...17-aastastel. Enamik müokardiidi ja perikardiidi juhte paraneb. Mõnedel juhtudel oli vajalik intensiivravi ning on esinenud surmaga lõppenud juhte. Pärast vaktsineerimist peate olema valvsad müokardiidi ja perikardiidi nähtude suhtes (nt raskendatud hingamine, südamepekslemine ja rindkerevalu) ning nende ilmnemisel pöörduma otsekohe arsti poole.

Nagu kõigi vaktsiinide puhul, ei pruugi ka Comirnaty kõiki vaktsineerituid täielikult kaitsta ning kaitse kestus ei ole teada.

Immuunpuudulikkusega isikutel võib Comirnaty olla vähem efektiivne. Kui teil on immuunpuudulikkus, võidakse teile manustada Comirnaty täiendavaid annuseid. Neil juhtudel tuleb COVID-19 vältimiseks jätkata füüsiliste ettevaatusabinõude rakendamist. Lisaks peavad teie lähikontaktseid olema asjakohaselt vaktsineeritud. Sobivate individuaalsete soovitusete osas pidage nõu oma arstiga.

Lapsed

Comirnaty 30 mikrogrammi/annuses süstedispersiooni ei soovitata kasutada alla 12 aasta vanustel lastel.

Kuuekuustele ja vanematele imikutele ning alla 12-aastastele lastele on saadaval lastele mõeldud ravimvormid. Üksikasjad leiate teiste ravimvormide pakendi infolehest.

Vaktsiini ei soovitata kasutada alla 6 kuu vanustel imikutel.

Muud ravimid ja Comirnaty

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid või kui teile on hiljuti manustatud mõnda muud vaktsiini.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase või arvate end olevat rase, pidage enne selle vaktsiini saamist nõu oma arsti, meditsiiniõe või apteekriga.

Comirnaty't võib kasutada raseduse ajal. Suur hulk andmeid rasedatelt, keda vaktsineeriti Comirnaty'ga raseduse teisel ja kolmandal trimestril, ei ole näidanud ebasoodsaid toimeid rasedusele ega lootele. Ehkki andmed toime kohta rasedusele või vastsündinule pärast vaktsineerimist esimesel trimestril on hetkel piiratud, raseduse katkemise risk ei ole muutunud.

Comirnaty't võib kasutada rinnaga toitmise ajal.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Mõned lõigus 4 „Võimalikud kõrvaltoimed” mainitud vaktsineerimise kõrvaltoimed võivad ajutiselt mõjutada teie autojuhtimise või masinate käsitlemise võimet. Enne autojuhtimist või masinate käsitlemist oodake, kuni need mõjud on kadunud.

3. Kuidas Comirnaty't manustatakse

Comirnaty't süstitakse 0,3 ml teie õlavarrelihasesse.

Saate 1 süste, olenemata sellest, kas teid on eelnevalt COVID-19 vastu vaktsineeritud või mitte.

Kui teid on eelnevalt COVID-19 vastu vaksineeritud, ei tohi teile Comirnaty't manustada enne, kui on möödunud vähemalt 3 kuud viimase annuse saamisest.

Kui teil on immuunpuudulikkus, võidakse teile manustada Comirnaty täiendavaid annuseid.

Kui teil on lisaküsimusi Comirnaty kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik vaktsiinid, võib Comirnaty põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed: võivad esineda enam kui ühel inimesel 10-st

- valu ja turse süstekohas;
- väsimus, peavalu;
- lihasevalu, liigesevalu;
- külmavärinad, palavik;
- kõhulahtisus.

Mõned neist kõrvaltoimetest esinesid 12...15-aastastel noorukitel veidi sagedamini kui täiskasvanutel.

Sageli esinevad kõrvaltoimed: võivad esineda kuni ühel inimesel 10-st

- punetus süstekohas;
- iiveldus, oksendamine;
- lümfisõlmede suurenemine (sagedamini täheldatud pärast tõhustusannust).

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed: võivad esineda kuni ühel inimesel 100-st

- halb enesetunne, nõrkustunne või energiapuudus/unisus;
- valu käsivarres;
- unetus;
- sügelus süstekohas;
- allergilised reaktsioonid, nagu lööve või sügelus;
- söögiisu vähenemine;
- pearinglus;
- liighigistamine, öine higistamine.

Harva esinevad kõrvaltoimed: võivad esineda kuni ühel inimesel 1000-st

- ajutine ühepoolne näonärvihalvatus;
- allergilised reaktsioonid, nagu nõgestõbi või näo turse.

Väga harva esinevad kõrvaltoimed: võivad esineda kuni ühel inimesel 10 000-st

- südamelihasepõletik (müokardiit) või südamepauna põletik (perikardiit), mis võib põhjustada raskendatud hingamist, südamepekslemist ja rindkerevalu.

Teadmata: (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- raske allergiline reaktsioon;
- vaksineeritud jäseme ulatuslik turse;
- näo turse (näo turse võib esineda patsientidel, kes on näopiirkonda saanud dermatoloogilisi täitesüste);
- nahareaktsioon, mis põhjustab punaseid täppe või laiike nahal ja võib välja näha nagu märklaud, millel on tumepunane südamik ja selle ümber kahvatupunased rõngad (multiformne erüteem);
- ebataoline tunne nahas, nagu surin või kihelus (paresteesia);
- tundlikkuse kadu, eriti nahas (hüpesteesia);
- vererohke menstruatsioon (enamik juhte näis olevat kerged ja ajutised).

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu, lisades partii numbri, kui see on saadaval. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Comirnaty't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Alljärgnev säilitamist, kõlblikkusaega, kasutamist ja käsitlemist puudutav teave on ainult tervishoiutöötajatele.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja sildil pärast „EXP“.

Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

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

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Vaktsiin tarnitakse külmutatult temperatuuril $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$... $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$. Külmutatud vaktsiini võib hoida pärast kättesaamist temperatuuril $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$... $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ või $2\text{ }^{\circ}\text{C}$... $8\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Üheannuselised viaalid: kui üheannuselisi viaale on säilitatud külmutatult temperatuuril $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$... $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$, võib vaktsiini 10 viaaliga pakendid lasta üles sulada temperatuuril $2\text{ }^{\circ}\text{C}$... $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ 2 tunni jooksul või üksikud viaalid lasta üles sulada toatemperatuuril (kuni $30\text{ }^{\circ}\text{C}$) kuni 30 minutit.

Mitmeannuselised viaalid: kui viaale on säilitatud külmutatult temperatuuril $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$... $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$, võib vaktsiini 10 viaaliga pakendid lasta üles sulada temperatuuril $2\text{ }^{\circ}\text{C}$... $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ 6 tunni jooksul või üksikud viaalid lasta üles sulada toatemperatuuril (kuni $30\text{ }^{\circ}\text{C}$) 30 minuti jooksul.

Ülessulanud viaalid: pärast sügavkülmast väljavõtmist võib avamata viaale hoida ja transportida külmkapis temperatuuril $2\text{ }^{\circ}\text{C}$... $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ kuni 10 nädala jooksul, mitte ületades trükitud kõlblikkusaega (EXP). Välispakendile tuleb märkida uus aegumiskuupäev temperatuuril $2\text{ }^{\circ}\text{C}$... $8\text{ }^{\circ}\text{C}$. Pärast ülessulamist ei tohi vaktsiini uuesti külmutada.

Avamata viaale võib hoida enne kasutamist kuni 12 tundi temperatuuril $8\text{ }^{\circ}\text{C}$... $30\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Ülessulanud viaale võib käsitseda tavapärase valgustusega tubastes tingimustes.

Avatud viaalid: pärast korgi esmakordset läbistamist võib vaktsiini hoida temperatuuril $2\text{ }^{\circ}\text{C}$... $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ ja kasutada 12 tunni jooksul, see hõlmab kuni 6 tunni pikkust transpordiaega. Kasutamata vaktsiin tuleb hävitada.

Ärge kasutage, kui märkate vaktsiinis nähtavaid osakesi või kui selle värv on muutunud.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Comirnaty sisaldab

- COVID-19 mRNA vaktsiini (modifitseeritud nukleosiidiga) toimeaine on tosinameraan.
 - Üheannuseline viaal sisaldab ühte 0,3 ml annust, milles on 30 mikrogrammi tosinameraani.

- Mitmeannuseline viaal sisaldab kuut 0,3 ml annust, igas 30 mikrogrammi tosinameraani.
- Teised koostisosad on:
 - ((4-hüdroksübutüül)asaandiüül)bis(heksaan-6,1-diiül)bis(2-heksüüldekanoat) (ALC-0315)
 - 2-[(polüetüleenglükool)-2000]-N,N-ditetradetsüülatssetamiid (ALC-0159)
 - 1,2-distearoüül-sn-glütsero-3-fosfokoliin (DSPC)
 - kolesterool
 - trometamool
 - trometamoolvesinikkloriid
 - sahharoos
 - süstevesi

Kuidas Comirnaty välja näeb ja pakendi sisu

Vaktsiin on valge kuni valkjas dispersioon (pH 6,9...7,9), mis tarnitakse:

- üheannuselises (1 annuse valmistamiseks) 2 ml läbipaistvas viaalis (I tüüpi klaasist), mis on suletud kummist punnkorgiga ja kinnitatud alumiiniumümbrisega, millel on eemaldatav hall plastkate, või
- mitmeannuselises (6 annuse valmistamiseks) 2 ml läbipaistvas viaalis (I tüüpi klaasist), mis on suletud kummist punnkorgiga ja kinnitatud alumiiniumümbrisega, millel on eemaldatav hall plastkate.

Üheannuseliste viaalide pakendi suurus: 10 viaali

Mitmeannuseliste viaalide pakendi suurused: 10 viaali või 195 viaali

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

BioNTech Manufacturing GmbH

An der Goldgrube 12

55131 Mainz

Saksamaa

Telefon: +49 6131 9084-0

Faks: +49 6131 9084-2121

service@biontech.de

Tootjad

BioNTech Manufacturing GmbH

Kupferbergterrasse 17 - 19

55116 Mainz

Saksamaa

Pfizer Manufacturing Belgium NV

Rijksweg 12

Puurs-Sint-Amands, 2870

Belgia

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

- **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg:** Pfizer S.A./N.V., Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
- **България:** Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон, България, Тел: +359 2 970 4333
- **Česká republika:** Pfizer, spol. s r.o., Tel: +420 283 004 111
- **Danmark:** Pfizer ApS, Tlf: +45 44 201 100
- **Deutschland:** BioNTech Manufacturing GmbH, Tel: +49 6131 90840
- **Eesti:** Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal, Tel: +372 666 7500
- **Ελλάδα:** Pfizer Ελλάς Α.Ε., Τηλ.: +30 210 6785 800
- **España:** Pfizer, S.L., Tel: +34914909900
- **France:** Pfizer, Tél +33 1 58 07 34 40
- **Hrvatska:** Pfizer Croatia d.o.o., Tel: +385 1 3908 777

- **Ireland:** Pfizer Healthcare Ireland, Tel: 1800 633 363 (toll free), +44 (0)1304 616161
- **Ísland:** Icepharma hf, Simi: +354 540 8000
- **Italia:** Pfizer S.r.l., Tel: +39 06 33 18 21
- **Κύπρος:** Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch), Τηλ: +357 22 817690
- **Latvija:** Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā, Tel.: +371 670 35 775
- **Lietuva:** Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje, Tel. +370 52 51 4000
- **Magyarország:** Pfizer Kft, Tel: +36 1 488 3700
- **Malta:** Vivian Corporation Ltd., Tel: +35621 344610
- **Norge:** Pfizer AS, Tlf: +47 67 526 100
- **Nederland:** Pfizer BV, Tel: +31 (0)10 406 43 01
- **Österreich:** Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H, Tel: +43 (0)1 521 15-0
- **Polska:** Pfizer Polska Sp. z o.o., Tel.: +48 22 335 61 00
- **Portugal:** Laboratórios Pfizer, Lda., Tel: +351 21 423 5500
- **România:** Pfizer Romania S.R.L, Tel: +40 (0) 21 207 28 00
- **Slovenija:** Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana, Tel.: +386 (0) 1 52 11 400
- **Slovenská republika:** Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka, Tel: +421 2 3355 5500
- **Suomi/Finland:** Pfizer Oy, Puh/Tel: +358 (0)9 430 040
- **Sverige:** Pfizer AB, Tel: +46 (0)8 550 520 00
- **United Kingdom (Northern Ireland):** Pfizer Limited, Tel: +44 (0) 1304 616161

Infoleht on viimati uuendatud

Kui soovite pakendi infolehte muus keeles, skaneerige koodi mobiilseadmega.



URL: www.comirnatyglobal.com

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Manustage Comirnaty't ühe intramuskulaarse süstena, olenemata sellest, kas vaksineeritavat on eelnevalt COVID-19 vastu vaksineeritud või mitte.

Isikutele, keda on eelnevalt COVID-19 vastu vaksineeritud, tuleb Comirnaty't manustada vähemalt 3 kuud pärast COVID-19 vaktsiini viimase annuse saamist.

Täiendavaid annuseid võib manustada isikutele, kellel on raske immuunpuudulikkus.

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Kasutamiseelse käsitsemise juhend

Süstedispersiooni steriilsuse tagamiseks peab Comirnaty't ettevalmistav tervishoiutöötaja järgima aseptika nõudeid.

- **Veenduge**, et viaalil oleks **hall plastkate** ja ravimi **nimetus oleks Comirnaty 30 mikrogrammi/annuses süstedispersiooni** (12-aastased ja vanemad).
- Kui viaalil on muu ravimi nimetus, vt vastava ravimvormi ravimi omaduste kokkuvõtet.

- Kui viaale hoitakse külmutatuna, tuleb need enne kasutamist lasta üles sulada. Külmunud viaalid tuleb ülessulamiseks viia ruumi, mille temperatuur on 2 °C...8 °C. Enne kasutamist tuleb veenduda, et viaalid oleks täielikult üles sulanud.
 - Üheannuselised viaalid: 10 viaaliga üheannuseliste viaalide pakendi ülessulamine võib võtta 2 tundi.
 - Mitmeannuselised viaalid: 10 viaaliga mitmeannuseliste viaalide pakendi ülessulamine võib võtta 6 tundi.
- Pärast viaalide võtmist temperatuurile 2 °C...8 °C tuleb uuendada karbil olevat kõlblikkusaega.
- Avamata viaale võib **hoida kuni 10 nädalat temperatuuril 2 °C...8 °C**, ületamata trükitud kõlblikkusaega (EXP).
- Teise võimalusena võib üksikuid külmutatud viaale lasta üles sulada 30 minuti jooksul temperatuuril kuni 30 °C.
- Enne kasutamist võib avamata viaale hoida kuni 12 tundi temperatuuril kuni 30 °C. Ülessulanud viaale võib käsitseda tavapärase valgustusega tubastes tingimustes.

0,3 ml annuste ettevalmistamine

- Segamiseks pöörake viaale enne kasutamist ettevaatlikult 10 korda ümber. Mitte loksutada.
- Enne segamist võib ülessulanud dispersioon sisaldada valgeid kuni valkjaid läbipaistmatuid amorfseid osakesi.
- Pärast segamist peab vaktsiin olema valge kuni valkjas, ilma nähtavate osakesteta dispersioon. Kui vaktsiinis on nähtavaid osakesi või kui selle värv on muutunud, ei tohi seda kasutada.
- Kontrollige, kas viaal on üheannuseline või mitmeannuseline ja järgige vastavaid alltoodud kasutusjuhiseid:
 - Üheannuselised viaalid
 - Tõmmake viaalist üks 0,3 ml annus vaktsiini.
 - Hävitage viaal ja järelejäänud vaktsiin.
 - Mitmeannuselised viaalid
 - Mitmeannuselised viaalid sisaldavad kuut 0,3 ml annust.
 - Järgides aseptika nõudeid puhastage viaali punnkork ühekordse antiseptilise tamponiga.
 - Tõmmake viaalist 0,3 ml Comirnaty't.

Kuue annuse väljatõmbamiseks ühest viaalist tuleb kasutada **väikese tühimahuga süstlaid ja/või nõelu**. Süstla ja nõela kombinatsiooni tühimaht ei tohi olla suurem kui 35 mikrolitrit. Standardsete süstalde ja nõelte kasutamise korral ei pruugi ühes viaalis olla kuuenda annuse väljatõmbamiseks piisavalt vaktsiini.

- Üks vaktsiiniannus peab olema 0,3 ml.
- Kui viaali jäänud vaktsiini ei piisa täielikuks 0,3 ml annuseks, tuleb viaal ja järelejäänud vaktsiin hävitada.
- Märkige viaalile õige kuupäev/kellaaeg. Hävitage kasutamata vaktsiin 12 tunni möödumisel korgi esmakordsest läbistamisest.

Hävitamine

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Comirnaty 10 mikrogrammi/annuses süstedispersiooni kontsentraat 5...11-aastased lapsed COVID-19 mRNA vaktsiin tosinameraan

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teie lapsel. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne, kui teie lapsele vaktsiini manustatakse, lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teie lapsele vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma lapse arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Kui teie lapsel tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma lapse arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Comirnaty ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne, kui teie laps saab Comirnaty't
3. Kuidas Comirnaty't manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Comirnaty't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Comirnaty ja milleks seda kasutatakse

Comirnaty on vaktsiin, mida kasutatakse SARS-CoV-2 poolt põhjustatud COVID-19 ennetamiseks.

Comirnaty 10 mikrogrammi/annuses süstedispersiooni kontsentraati manustatakse lastele vanuses 5...11 aastat.

Vaktsiini toimel hakkab immuunsüsteem (keha loomulik kaitsemehhanism) tootma antikehi ja vererakke, mis avaldavad viirusele vastutoimet, kaitstes seega COVID-19 eest.

Kuna Comirnaty ei sisalda immuunsuse tekitamiseks viirust, ei saa teie laps selle kaudu COVID-19.

Vaktsiini kasutamine peab toimuma kooskõlas ametlike juhenditega.

2. Mida on vaja teada enne, kui teie laps saab Comirnaty't

Comirnaty't ei tohi manustada

- kui teie laps on toimeaine või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne, kui teie laps saab vaktsiini, pidage nõu oma lapse arsti, apteekri või meditsiiniõega, kui:

- teie lapsel on pärast mis tahes muude vaktsiinide manustamist või pärast selle vaktsiini eelmist manustamiskorda tekkinud raske allergiline reaktsioon või hingamisraskused;
- teie laps tunneb end vaktsineerimisprotseduuri tõttu närvilisena või on kunagi pärast mis tahes süstlanõelatorget minestanud;
- teie lapsel on kõrge palavikuga raske haigus või infektsioon. Kerge palaviku või ülemiste

- hingamisteede nakkuse, nt külmetushaiguse korral võite siiski lasta last vaksineerida;
- teie lapsel on veritsusprobleemid või kui nahale tekivad kergesti sinised laigud või kui ta kasutab verehüübimist pärssivaid ravimeid;
- teie lapsel on nõrgenenud immuunsüsteem, nt sellise haiguse nagu HIV-nakkuse tõttu, või kui ta võtab ravimeid, nt kortikosteroide, mis mõjutavad immuunsüsteemi.

Pärast vaksineerimist Comirnaty'ga esineb müokardiidi (südamelihase põletik) ja perikardiidi (südamepauna põletik) suurenenud risk (vt lõik 4). Need seisundid võivad tekkida juba mõne päeva jooksul pärast vaksineerimist ja on peamiselt esinenud 14 päeva jooksul. Neid on täheldatud sagedamini pärast teist vaksineerimist ja sagedamini noorematel meestel. Lastel vanuses 5...11 aastat näib müokardiidi ja perikardiidi tekkerisk olevat väiksem kui 12...17-aastastel. Enamik müokardiidi ja perikardiidi juhte paraneb. Mõnedel juhtudel oli vajalik intensiivravi ning on esinenud surmaga lõppenud juhte. Pärast vaksineerimist peate olema valvsad müokardiidi ja perikardiidi nähtude suhtes (nt raskendatud hingamine, südamepekslemine ja rindkerevalu) ning nende ilmnemisel pöörduma otsekohe arsti poole.

Nagu kõigi vaktsiinide puhul, ei pruugi ka Comirnaty kõiki vaksineeritud täielikult kaitsta ning kaitse kestus ei ole teada.

Immuunpuudulikkusega lastel võib Comirnaty olla vähem efektiivne. Kui teie lapsel on immuunpuudulikkus, võidakse talle manustada Comirnaty täiendavaid annuseid. Neil juhtudel tuleb COVID-19 vältimiseks jätkata füüsiliste ettevaatusabinõude rakendamist. Lisaks peavad teie lapse lähikontaktseid olema asjakohaselt vaksineeritud. Sobivate individuaalsete soovitusete osas pidage nõu oma lapse arstiga.

Lapsed

Comirnaty 10 mikrogrammi/annuses süstedispersiooni ei soovitata kasutada alla 5 aasta vanustel lastel.

Kuuekuustele ja vanematele imikutele ning kuni 4-aastastele lastele on saadaval lastele mõeldud ravimvormid. Üksikasjad leiate teiste ravimvormide pakendi infolehest.

Vaktsiini ei soovitata kasutada alla 6 kuu vanustel imikutel.

Muud ravimid ja Comirnaty

Teatage oma lapse arstile või apteekrile, kui teie laps kasutab või on hiljuti kasutanud või kavatseb kasutada mis tahes muid ravimeid või kui talle on hiljuti manustatud mõnda muud vaktsiini.

Rasedus ja imetamine

Kui teie laps on rase, pidage enne, kui teie laps saab seda vaktsiini, nõu oma lapse arsti, meditsiiniõe või apteekriga.

Comirnaty't võib kasutada raseduse ajal. Suur hulk andmeid rasedatelt, keda vaksineeriti Comirnaty'ga raseduse teisel ja kolmandal trimestril, ei ole näidanud ebasoodsaid toimeid rasedusele ega lootele. Ehkki andmed toime kohta rasedusele või vastsündinule pärast vaksineerimist esimesel trimestril on hetkel piiratud, raseduse katkemise risk ei ole muutunud.

Comirnaty't võib kasutada rinnaga toitmise ajal.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Mõned lõigus 4 „Võimalikud kõrvaltoimed” mainitud vaksineerimise kõrvaltoimed võivad ajutiselt mõjutada teie lapse masinate käsitlemist või näiteks jalgrattasõidu võimet. Enne, kui teie laps jätkab täit tähelepanu nõudvate tegevustega, oodake, kuni need mõjud on kadunud.

3. Kuidas Comirnaty't manustatakse

Comirnaty't süstitakse pärast lahjendamist 0,2 ml teie lapse õlavarelihasesse.

Teie laps saab 1 süste, olenemata sellest, kas teda on eelnevalt COVID-19 vastu vaksineeritud või mitte.

Kui teie last on eelnevalt COVID-19 vastu vaksineeritud, ei tohi teie lapsele Comirnaty't manustada enne, kui on möödunud vähemalt 3 kuud pärast viimase annuse saamist.

Kui teie lapsel on immuunpuudulikkus, võidakse talle manustada Comirnaty täiendavaid annuseid.

Kui teil on lisaküsimusi Comirnaty kasutamise kohta, pidage nõu oma lapse arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik vaktsiinid, võib Comirnaty põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed: võivad esineda enam kui ühel inimesel 10-st

- valu, turse süstekohas;
- väsimus, peavalu;
- lihasevalu, liigesevalu;
- külmavärinad, palavik;
- kõhulahtisus.

Sageli esinevad kõrvaltoimed: võivad esineda kuni ühel inimesel 10-st

- iiveldus, oksendamine;
- punetus süstekohas (väga sage lastel vanuses 5...11 aastat);
- lümfisõlmede suurenemine (sagedamini täheldatud pärast tõhustusannust).

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed: võivad esineda kuni ühel inimesel 100-st

- halb enesetunne, nõrkustunne või energiapuudus/unisus;
- valu käsivarres;
- unetus;
- sügelus süstekohas;
- allergilised reaktsioonid, nagu lööve või sügelus;
- söögiisu vähenemine;
- pearinglus;
- liighigistamine, öine higistamine.

Harva esinevad kõrvaltoimed: võivad esineda kuni ühel inimesel 1000-st

- ajutine ühepoolne näonärvihälvatus;
- allergilised reaktsioonid, nagu nõgestõbi või näo turse.

Väga harva esinevad kõrvaltoimed: võivad esineda kuni ühel inimesel 10 000-st

- südamelihasepõletik (müokardiit) või südamepauna põletik (perikardiit), mis võib põhjustada raskendatud hingamist, südamepekslemist ja rindkerevalu.

Teadmata: (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- raske allergiline reaktsioon;
- vaksineeritud jäseme ulatuslik turse;
- näo turse (näo turse võib esineda patsientidel, kes on näopiirkonda saanud dermatoloogilisi täitesüste);
- nahareaktsioon, mis põhjustab punaseid täppe või laike nahal ja võib välja näha nagu märklaud, millel on tumepunane südamik ja selle ümber kahvatupunased rõngad (multiformne erüteem);
- ebataoline tunne nahas, nagu surin või kihelus (paresteesia);
- tundlikkuse kadu, eriti nahas (hüpesteesia);

- vererohke menstruatsioon (enamik juhte näis olevat kerged ja ajutised).

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teie lapsel tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma lapse arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu, lisades partii numbrit, kui see on saadaval. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Comirnaty't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Alljärgnev säilitamist, kõlblikkusaega, kasutamist ja käsitsemist puudutav teave on ainult tervishoiutöötajatele.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja sildil pärast „EXP“.

Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida sügavkülmas temperatuuril $-90\text{ °C} \dots -60\text{ °C}$.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Vaktsiin tarnitakse külmutatult temperatuuril $-90\text{ °C} \dots -60\text{ °C}$. Külmutatud vaktsiini võib hoida pärast kättesaamist temperatuuril $-90\text{ °C} \dots -60\text{ °C}$ või $2\text{ °C} \dots 8\text{ °C}$.

Kui viaale on säilitatud külmutatult temperatuuril $-90\text{ °C} \dots -60\text{ °C}$, võib vaktsiini 10 viaaliga pakendid lasta üles sulada temperatuuril $2\text{ °C} \dots 8\text{ °C}$ 4 tunni jooksul või üksikud viaalid lasta üles sulada toatemperatuuril (kuni 30 °C) 30 minuti jooksul.

Pärast sügavkülmast väljavõtmist võib avamata viaale hoida ja transportida külmkapis temperatuuril $2\text{ °C} \dots 8\text{ °C}$ kuni 10 nädala jooksul, mitte ületades trükitud kõlblikkusaega (EXP). Välispakendile tuleb märkida uus aegumiskuupäev temperatuuril $2\text{ °C} \dots 8\text{ °C}$. Pärast ülessulamist ei tohi vaktsiini uuesti külmutada.

Avamata viaale võib hoida enne kasutamist kuni 12 tundi temperatuuril $8\text{ °C} \dots 30\text{ °C}$.

Ülessulanud viaale võib käsitseda tavapärase valgustusega tubastes tingimustes.

Pärast lahjendamist võib vaktsiini hoida temperatuuril $2\text{ °C} \dots 30\text{ °C}$ ja kasutada 12 tunni jooksul, see hõlmab kuni 6 tunni pikkust transpordiaega. Kasutamata vaktsiin tuleb hävitada.

Ärge kasutage, kui märkate lahjendatud vaktsiinis nähtavaid osakesi või kui selle värv on muutunud.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Comirnaty sisaldab

- COVID-19 mRNA vaktsiini (modifitseeritud nukleosiidiga) toimeaine on tosinameraan. Pärast lahjendamist sisaldab viaal kümme 0,2 ml annust, igas 10 mikrogrammi tosinameraani.
- Teised koostisosad on:
 - ((4-hüdoksübutüül)asaandiüül)bis(heksaan-6,1-diüül)bis(2-heksüüldekanoat) (ALC-0315)
 - 2-[(polüetüleenglükool)-2000]-N,N-ditetradetsüülatssetamiid (ALC-0159)
 - 1,2-distearoüül-sn-glütsero-3-fosfokoliin (DSPC)

- kolesterool
- trometamool
- trometamoolvesinikkloriid
- sahharoos
- süstevesi

Kuidas Comirnaty välja näeb ja pakendi sisu

Vaktsiin on valge kuni valkjas dispersioon (pH 6,9...7,9) mitmeannuselises (10 annuse valmistamiseks) 2 ml läbipaistvas viaalis (I tüüpi klaasist), mis on suletud kummist punnkorgi ja kinnitatud alumiiniumümbrisega, millel on eemaldatav oranž plastkate.

Pakendi suurused: 10 viaali või 195 viaali.
Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Saksamaa
Telefon: +49 6131 9084-0
Faks: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

Tootjad

BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 -19
55116 Mainz
Saksamaa

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Belgia

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole:

- **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg:** Pfizer S.A./N.V., Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
- **България:** Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон, България, Тел: +359 2 970 4333
- **Česká republika:** Pfizer, spol. s r.o., Tel: +420 283 004 111
- **Danmark:** Pfizer ApS, Tlf: +45 44 201 100
- **Deutschland:** BioNTech Manufacturing GmbH, Tel: +49 6131 90840
- **Eesti:** Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal, Tel: +372 666 7500
- **Ελλάδα:** Pfizer Ελλάς Α.Ε., Τηλ.: +30 210 6785 800
- **España:** Pfizer, S.L., Tel: +34914909900
- **France:** Pfizer, Tél +33 1 58 07 34 40
- **Hrvatska:** Pfizer Croatia d.o.o., Tel: +385 1 3908 777
- **Ireland:** Pfizer Healthcare Ireland, Tel: 1800 633 363 (toll free), +44 (0)1304 616161
- **Ísland:** Icepharma hf, Simi: +354 540 8000
- **Italia:** Pfizer S.r.l., Tel: +39 06 33 18 21
- **Κύπρος:** Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch), Τηλ: +357 22 817690
- **Latvija:** Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā, Tel.: +371 670 35 775
- **Lietuva:** Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje, Tel. +370 52 51 4000
- **Magyarország:** Pfizer Kft, Tel: +36 1 488 3700
- **Malta:** Vivian Corporation Ltd., Tel: +35621 344610
- **Norge:** Pfizer AS, Tlf: +47 67 526 100
- **Nederland:** Pfizer BV, Tel: +31 (0)10 406 43 01

- **Österreich:** Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H, Tel: +43 (0)1 521 15-0
- **Polska:** Pfizer Polska Sp. z o.o., Tel.: +48 22 335 61 00
- **Portugal:** Laboratórios Pfizer, Lda., Tel: +351 21 423 5500
- **România:** Pfizer Romania S.R.L, Tel: +40 (0) 21 207 28 00
- **Slovenija:** Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana, Tel.: +386 (0) 1 52 11 400
- **Slovenská republika:** Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka, Tel: +421 2 3355 5500
- **Suomi/Finland:** Pfizer Oy, Puh/Tel: +358 (0)9 430 040
- **Sverige:** Pfizer AB, Tel: +46 (0)8 550 520 00
- **United Kingdom (Northern Ireland):** Pfizer Limited, Tel: +44 (0) 1304 616161

Infoleht on viimati uuendatud

Kui soovite pakendi infolehte muus keeles, skaneerige koodi mobiilseadmega.



URL: www.comirnatyglobal.com

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Manustage Comirnaty't pärast lahjendamist ühe 0,2 ml intramuskulaarse süstena, olenemata sellest, kas vaktsineeritavat on eelnevalt COVID-19 vastu vaktsineeritud või mitte.

Isikutele, keda on eelnevalt COVID-19 vastu vaktsineeritud, tuleb Comirnaty't manustada vähemalt 3 kuud pärast COVID-19 vaktsiini viimase annuse saamist.

Täiendavaid annuseid võib manustada isikutele, kellel on raske immuunpuudulikkus.

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Kasutamiseelse käsitsemise juhend

Süstedispersiooni steriilsuse tagamiseks peab Comirnaty't ettevalmistav tervishoiutöötaja järgima aseptika nõudeid.

- **Veenduge**, et viaalil oleks **oranž plastkate** ja ravimi **nimetus oleks Comirnaty 10 mikrogrammi/annuses süstedispersiooni kontsentratsioon** (5...11-aastased lapsed).
- Kui viaalil on muu ravimi nimetus, vt vastava ravimvormi ravimi omaduste kokkuvõtet.
- Kui viaale hoitakse külmutatuna, tuleb need enne kasutamist lasta üles sulada. Külmunud viaalid tuleb ülessulamiseks viia ruumi, mille temperatuur on 2 °C...8 °C; 10 viaaliga pakendi ülessulamine võib võtta 4 tundi. Enne kasutamist tuleb veenduda, et viaalid oleks täielikult üles sulanud.
- Pärast viaalide võtmist temperatuurile 2 °C...8 °C tuleb uuendada karbil olevat kõlblikkusaega.
- Avamata viaale võib **hoida kuni 10 nädalat temperatuuril 2 °C...8 °C**, ületamata trükitud kõlblikkusaega (EXP).
- Teise võimalusena võib üksikuid külmutatud viaale lasta üles sulada 30 minuti jooksul temperatuuril kuni 30 °C.

- Enne kasutamist võib avamata viaale hoida kuni 12 tundi temperatuuril kuni 30 °C. Ülessulanud viaale võib käsitseda tavapärase valgustusega tubastes tingimustes.

Lahjendamine

- Laske ülessulanud dispersiooniga viaalil soojeneda toatemperatuurini ning enne lahjendamist pöörake seda ettevaatlikult 10 korda ümber. Mitte loksutada.
- Enne lahjendamist võib ülessulanud dispersioon sisaldada valgeid või valkjaid läbipaistmatuid amorfseid osakesi.
- Ülessulatatud vaktsiini tuleb lahjendada originaalviaalis **1,3 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega**, kasutades 21 G või peenemat nõela ja järgides aseptika nõudeid.
- Enne nõela väljatõmbamist viaali punnkorgist tasakaalustage rõhk viaalis, tõmmates tühja lahjendussüstlasse 1,3 ml õhku.
- Pöörake viaale lahjendatud dispersiooniga ettevaatlikult 10 korda ümber. Mitte loksutada.
- Lahjendatud vaktsiin peab olema valge kuni valkjas, ilma nähtavate osakesteta dispersioon. Kui lahjendatud vaktsiinis on nähtavaid osakesi või kui selle värv on muutunud, ei tohi seda kasutada.
- Pärast lahjendamist tuleb viaalidele märkida õige **aeegumiskuupäev ja -kellaeg**.
- **Pärast lahjendamist** hoida temperatuuril 2 °C...30 °C ja kasutada **12 tunni** jooksul.
- Lahjendatud dispersiooni ei tohi lasta külmuda ja seda ei tohi loksutada. Kui hoiate lahjendatud dispersiooni külmkapis, laske sellel enne kasutamist toatemperatuurini soojeneda.

0,2 ml annuste ettevalmistamine

- Pärast lahjendamist sisaldab viaal 2,6 ml ning sellest saab välja tõmmata kümme 0,2 ml annust.
- Järgides aseptika nõudeid puhastage viaali punnkork ühekordse antiseptilise tamponiga.
- Tõmmake viaalist 0,2 ml Comirnaty't lastele vanuses 5...11 aastat.
Kümne annuse väljatõmbamiseks ühest viaalist tuleb kasutada **väikese tühimahuga süstlaid ja/või nõelu**. Süstla ja nõela kombinatsiooni tühimaht ei tohi olla suurem kui 35 mikrolitrit. Standardsete süstalde ja nõelte kasutamise korral ei pruugi ühes viaalis olla kümnenda annuse väljatõmbamiseks piisavalt vaktsiini.
- Üks vaktsiiniannus peab olema 0,2 ml.
- Kui viaali jäänud vaktsiinist ei piisa täielikuks 0,2 ml annuseks, tuleb viaal ja järelejäänud vaktsiin hävitada.
- Hävitage kasutamata vaktsiin 12 tunni möödumisel pärast lahjendamist.

Hävitamine

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Comirnaty 3 mikrogrammi/annuses süstedispersiooni kontsentraat Imikud ja lapsed vanuses 6 kuud kuni 4 aastat COVID-19 mRNA vaktsiin tosinameraan

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teie lapsel. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne, kui teie lapsele vaktsiini manustatakse, lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teie lapsele vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma lapse arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Kui teie lapsel tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma lapse arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Comirnaty ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne, kui teie laps saab Comirnaty't
3. Kuidas Comirnaty't manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Comirnaty't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Comirnaty ja milleks seda kasutatakse

Comirnaty on vaktsiin, mida kasutatakse SARS-CoV-2 poolt põhjustatud COVID-19 ennetamiseks.

Comirnaty 3 mikrogrammi/annuses süstedispersiooni kontsentraati manustatakse imikutele ja lastele vanuses 6 kuud kuni 4 aastat.

Vaktsiini toimel hakkab immuunsüsteem (keha loomulik kaitsemehhanism) tootma antikehi ja vererakke, mis avaldavad viirusele vastutoimet, kaitstes seega COVID-19 eest.

Kuna Comirnaty ei sisalda immuunsuse tekitamiseks viirust, ei saa teie laps selle kaudu COVID-19.

Vaktsiini kasutamine peab toimuma kooskõlas ametlike juhenditega.

2. Mida on vaja teada enne, kui teie laps saab Comirnaty't

Comirnaty't ei tohi manustada

- kui teie laps on toimeaine või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne, kui teie laps saab vaktsiini, pidage nõu oma lapse arsti, apteekri või meditsiiniõega, kui:

- teie lapsel on pärast mis tahes muude vaktsiinide manustamist või pärast selle vaktsiini eelmist manustamiskorda tekkinud raske allergiline reaktsioon või hingamisraskused;
- teie laps tunneb end vaktsineerimisprotseduuri tõttu närvilisena või on kunagi pärast mis tahes süstlanõelatorget minestanud;
- teie lapsel on kõrge palavikuga raske haigus või infektsioon. Kerge palaviku või ülemiste

- hingamisteede nakkuse, nt külmetushaiguse korral võite siiski lasta last vaksineerida;
- teie lapsel on veritsusprobleemid või kui nahale tekivad kergesti sinised laigud või kui ta kasutab verehüübimist pärssivaid ravimeid;
- teie lapsel on nõrgenenud immuunsüsteem, nt sellise haiguse nagu HIV-nakkuse tõttu, või kui ta võtab ravimeid, nt kortikosteroide, mis mõjutavad immuunsüsteemi.

Pärast vaksineerimist Comirnaty'ga esineb müokardiidi (südamelihase põletik) ja perikardiidi (südamepauna põletik) suurenenud risk (vt lõik 4). Need seisundid võivad tekkida juba mõne päeva jooksul pärast vaksineerimist ja on peamiselt esinenud 14 päeva jooksul. Neid on täheldatud sagedamini pärast teist vaksineerimist ja sagedamini noorematel meestel. Lastel vanuses 5...11 aastat näib müokardiidi ja perikardiidi tekkerisk olevat väiksem kui 12...17-aastastel. Enamik müokardiidi ja perikardiidi juhte paraneb. Mõnedel juhtudel oli vajalik intensiivravi ning on esinenud surmaga lõppenud juhte. Pärast vaksineerimist peate olema valvsad müokardiidi ja perikardiidi nähtude suhtes (nt raskendatud hingamine, südamepekslemine ja rindkerevalu) ning nende ilmnemisel pöörduma otsekohe arsti poole.

Nagu kõigi vaktsiinide puhul, ei pruugi ka Comirnaty kõiki vaksineeritud täielikult kaitsta ning kaitse kestus ei ole teada.

Immuunpuudulikkusega lastel võib Comirnaty olla vähem efektiivne. Kui teie lapsel on immuunpuudulikkus, võidakse talle manustada Comirnaty täiendavaid annuseid. Neil juhtudel tuleb COVID-19 vältimiseks jätkata füüsiliste ettevaatusabinõude rakendamist. Lisaks peavad teie lapse lähikontaktseid olema asjakohaselt vaksineeritud. Sobivate individuaalsete soovitusete osas pidage nõu oma arstiga.

Lapsed

Comirnaty 3 mikrogrammi/annuses süstedispersiooni kontsentrati ei soovitata kasutada lastel vanuses 5...11 aastat.

Lastele vanuses 5...11 aastat on saadaval lastele mõeldud ravimvormid. Üksikasjad leiate teiste ravimvormide pakendi infolehest.

Vaktsiini ei soovitata kasutada alla 6 kuu vanustel imikutel.

Muud ravimid ja Comirnaty

Teatage oma lapse arstile või apteekrile, kui teie laps kasutab või on hiljuti kasutanud või kavatses kasutada mis tahes muid ravimeid või kui talle on hiljuti manustatud mõnda muud vaktsiini.

Rasedus ja imetamine

Comirnaty 3 mikrogrammi/annuses süstedispersiooni kontsentrati ei ole näidustatud üle 5 aasta vanustele isikutele.

Üksikasjad kasutamise kohta üle 5 aasta vanustel isikutel leiate teiste ravimvormide pakendi infolehest.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Mõned lõigus 4 „Võimalikud kõrvaltoimed” mainitud vaksineerimise kõrvaltoimed võivad ajutiselt mõjutada teie lapse masinate käsitlemist või näiteks jalgrattasõidu võimet. Enne, kui teie laps jätkab täit tähelepanu nõudvate tegevustega, oodake, kuni need mõjud on kadunud.

3. Kuidas Comirnaty't manustatakse

Kui teie imik on 6...< 12-kuune, manustatakse talle Comirnaty't pärast lahjendamist 0,2 ml süstena reielihasesse. Kui teie imik või laps on 1-aastane või vanem, manustatakse talle Comirnaty't pärast lahjendamist 0,2 ml süstena reie- või õlavarrelihasesse.

Kui teie laps ei ole COVID-19 esmast vaksineerimiskeemi läbinud ega varem COVID-19 viirusesse nakatunud, saab teie laps maksimaalselt 3 süstet (esmaseks vaksineerimisskeemiks nõutavate annuste koguarv). Esmase vaksineerimisskeemi lõpuleviimiseks on soovitatav saada teine annus vaktsiini 3 nädalat pärast esimest annust, millele järgneb kolmas annus vähemalt 8 nädalat pärast teist annust.

Kui teie laps on eelnevalt COVID-19 esmase vaksineerimiskeemi läbinud või COVID-19 põdenud, saab teie laps ühe süste. Kui teie last on eelnevalt COVID-19 vastu vaksineeritud, ei tohi teie lapsele Comirnaty't manustada enne, kui on möödunud vähemalt 3 kuud viimase annuse saamisest.

Kui teie laps saab esmase vaksineerimisskeemi erinevate annuste vahel 5-aastaseks, tuleb esmane vaksineerimisskeem lõpetada sama 3-mikrogrammise annusega.

Kui teie lapsel on immuunpuudulikkus, võib ta saada täiendavaid Comirnaty annuseid.

Asendatavus

Teie laps võib esmaseks vaksineerimisskeemiks saada kas Comirnaty't, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 või Comirnaty Omicron XBB.1.5 (või kombinatsiooni). Teie lapsele ei tohi manustada rohkem kui esmaseks vaksineerimiseks nõutav arv annuseid. Teie lapsele võib esmase vaksineerimisskeemi manustada ainult üks kord.

Kui teil on lisaküsimusi Comirnaty kasutamise kohta, pidage nõu oma lapse arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik vaktsiinid, võib Comirnaty põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed: võivad esineda enam kui ühel inimesel 10-st

- ärrituvus (6 kuud kuni < 2 aastat);
- valu/tundlikkus, turse süstekohas;
- väsimus, peavalu;
- uimasus (6 kuud kuni < 2 aastat);
- lihasevalu, liigesevalu;
- külmavärinad, palavik;
- kõhulahtisus.

Sageli esinevad kõrvaltoimed: võivad esineda kuni ühel inimesel 10-st

- iiveldus, oksendamine;
- punetus süstekohas (väga sage lastel vanuses 6 kuud kuni 11 aastat);
- lümfisõlmede suurenemine (sagedamini täheldatud pärast tõhustusannust).

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed: võivad esineda kuni ühel inimesel 100-st

- halb enesetunne, nõrkustunne või energiapuudus/unisus;
- valu käsivarres;
- unetus;
- sügelus süstekohas;
- allergilised reaktsioonid, nagu lööve (sage lastel vanuses 6 kuud kuni < 2 aastat) või sügelus;
- söögiisu vähenemine (väga sage lastel vanuses 6 kuud kuni < 2 aastat);
- pearinglus;
- liighigistamine, õine higistamine.

Harva esinevad kõrvaltoimed: võivad esineda kuni ühel inimesel 1000-st

- ajutine ühepoolne näonärvihalvatus;
- allergilised reaktsioonid, nagu nõgestõbi või näo turse.

Väga harva esinevad kõrvaltoimed: võivad esineda kuni ühel inimesel 10 000-st

- südamelihasepõletik (müokardiit) või südamepauna põletik (perikardiit), mis võib põhjustada raskendatud hingamist, südamepekslemist ja rindkerevalu.

Teadmata: (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- raske allergiline reaktsioon;
- vaksineeritud jäseme ulatuslik turse;
- näo turse (näo turse võib esineda patsientidel, kes on näopiirkonda saanud dermatoloogilisi täitesüste);
- nahareaktsioon, mis põhjustab punaseid täppe või laike nahal ja võib välja näha nagu märklaud, millel on tumepunane südamik ja selle ümber kahvatupunased rõngad (multiformne erüteem);
- ebatavaline tunne nahas, nagu surin või kihelus (paresteesia);
- tundlikkuse kadu, eriti nahas (hüpesteesia);
- vererohke menstruatsioon (enamik juhte näis olevat kerged ja ajutised).

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teie lapsel tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma lapse arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu, lisades partii numbrit, kui see on saadaval. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Comirnaty't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Alljärgnev säilitamist, kõlblikkusaega, kasutamist ja käsitsemist puudutav teave on ainult tervishoiutöötajatele.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja sildil pärast „EXP“.
Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida sügavkülmas temperatuuril $-90\text{ °C} \dots -60\text{ °C}$.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Vaktsiin tarnitakse külmutatult temperatuuril $-90\text{ °C} \dots -60\text{ °C}$. Külmutatud vaktsiini võib hoida pärast kättesaamist temperatuuril $-90\text{ °C} \dots -60\text{ °C}$ või $2\text{ °C} \dots 8\text{ °C}$.

Kui viaale on säilitatud külmutatult temperatuuril $-90\text{ °C} \dots -60\text{ °C}$, võib vaktsiini 10 viaaliga pakendid lasta üles sulada temperatuuril $2\text{ °C} \dots 8\text{ °C}$ 2 tunni jooksul või üksikud viaalid lasta üles sulada toatemperatuuril (kuni 30 °C) 30 minuti jooksul.

Pärast sügavkülmast väljavõtmist võib avamata viaale hoida ja transportida külmkapis temperatuuril $2\text{ °C} \dots 8\text{ °C}$ kuni 10 nädala jooksul, mitte ületades trükitud kõlblikkusaega (EXP). Välispakendile tuleb märkida uus aegumiskuupäev temperatuuril $2\text{ °C} \dots 8\text{ °C}$. Pärast ülessulamist ei tohi vaktsiini uuesti külmutada.

Avamata viaale võib hoida enne kasutamist kuni 12 tundi temperatuuril $8\text{ °C} \dots 30\text{ °C}$.

Ülessulanud viaale võib käsitseda tavapärase valgustusega tubastes tingimustes.

Pärast lahjendamist võib vaktsiini hoida temperatuuril $2\text{ °C} \dots 30\text{ °C}$ ja kasutada 12 tunni jooksul, see hõlmab kuni 6 tunni pikkust transpordiaega. Kasutamata vaktsiin tuleb hävitada.

Ärge kasutage, kui märkate lahjendatud vaktsiinis nähtavaid osakesi või kui selle värv on muutunud.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Comirnaty sisaldab

- COVID-19 mRNA vaktsiini (modifitseeritud nukleosiidiga) toimeaine on tosinameraan. Pärast lahjendamist sisaldab viaal kümnet 0,2 ml annust, igas 3 mikrogrammi tosinameraani.
- Teised koostisosad on:
 - ((4-hüdroksübutüül)asaandiüül)bis(heksaan-6,1-diiül)bis(2-heksüüldekanoat) (ALC-0315)
 - 2-[(polüetüleenglükool)-2000]-N,N-ditetradesüülatsietamiid (ALC-0159)
 - 1,2-distearoüül-sn-glütsero-3-fosfokoliin (DSPC)
 - kolesterool
 - trometamool
 - trometamoolvesinikkloriid
 - sahharoos
 - süstevesi

Kuidas Comirnaty välja näeb ja pakendi sisu

Vaktsiin on valge kuni valkjas dispersioon (pH 6,9...7,9) mitmeannuselises (10 annuse valmistamiseks) 2 ml läbipaistvas viaalis (I tüüpi klaasist), mis on suletud kummist punnkorgi ja kinnitatud alumiiniumümbrisega, millel on eemaldatav pruun plastkate.

Pakendi suurus: 10 viaali.

Müügiloa hoidja

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Saksamaa
Telefon: +49 6131 9084-0
Faks: +49 6131 9084-212
service@biontech.de

Tootjad

BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 - 19
55116 Mainz
Saksamaa

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amunds, 2870
Belgia

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

- **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg:** Pfizer S.A./N.V., Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
- **България:** Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон, България, Тел: +359 2 970 4333
- **Česká republika:** Pfizer, spol. s r.o., Tel: +420 283 004 111
- **Danmark:** Pfizer ApS, Tlf: +45 44 201 100
- **Deutschland:** BioNTech Manufacturing GmbH, Tel: +49 6131 90840
- **Eesti:** Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal, Tel: +372 666 7500
- **Ελλάδα:** Pfizer Ελλάς Α.Ε., Τηλ.: +30 210 6785 800
- **España:** Pfizer, S.L., Tel: +34914909900

- **France:** Pfizer, Tél +33 1 58 07 34 40
- **Hrvatska:** Pfizer Croatia d.o.o., Tel: +385 1 3908 777
- **Ireland:** Pfizer Healthcare Ireland, Tel: 1800 633 363 (toll free), +44 (0)1304 616161
- **Ísland:** Icepharma hf, Simi: +354 540 8000
- **Italia:** Pfizer S.r.l., Tel: +39 06 33 18 21
- **Κύπρος:** Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch), Τηλ: +357 22 817690
- **Latvija:** Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā, Tel.: +371 670 35 775
- **Lietuva:** Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje, Tel. +370 52 51 4000
- **Magyarország:** Pfizer Kft, Tel: +36 1 488 3700
- **Malta:** Vivian Corporation Ltd., Tel: +35621 344610
- **Norge:** Pfizer AS, Tlf: +47 67 526 100
- **Nederland:** Pfizer BV, Tel: +31 (0)10 406 43 01
- **Österreich:** Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H, Tel: +43 (0)1 521 15-0
- **Polska:** Pfizer Polska Sp. z o.o., Tel.: +48 22 335 61 00
- **Portugal:** Laboratórios Pfizer, Lda., Tel: +351 21 423 5500
- **România:** Pfizer Romania S.R.L, Tel: +40 (0) 21 207 28 00
- **Slovenija:** Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana, Tel.: +386 (0) 1 52 11 400
- **Slovenská republika:** Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka, Tel: +421 2 3355 5500
- **Suomi/Finland:** Pfizer Oy, Puh/Tel: +358 (0)9 430 040
- **Sverige:** Pfizer AB, Tel: +46 (0)8 550 520 00
- **United Kingdom (Northern Ireland):** Pfizer Limited, Tel: +44 (0) 1304 616161

Infoleht on viimati uuendatud

Kui soovite pakendi infolehte muus keeles, skaneerige koodi mobiilseadmega.



URL: www.comirnatyglobal.com

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Kui laps ei ole COVID-19 esmast vaksineerimiskeemi läbinud ega varem SARS-CoV-2 viirusesse nakatunud, manustage Comirnaty't esmase vaksineerimisskeemina pärast lahjendamist kuni 3 intramuskulaarse süstena (esmaseks vaksineerimisskeemiks nõutavate annuste koguarv) (kõik süsted 0,2 ml). Esmase vaksineerimisskeemi lõpuleviimiseks tuleb manustada teine annus vaktsiini 3 nädalat pärast esimest annust ja kolmas annus vähemalt 8 nädalat pärast teist annust.

Kui laps on eelnevalt COVID-19 esmase vaksineerimiskeemi läbinud või SARS-CoV-2 viirusesse nakatunud, manustage Comirnaty't pärast lahjendamist ühe intramuskulaarse 0,2 ml süstena. Kui isik on eelnevalt COVID-19 vastu vaksineeritud, tuleb Comirnaty't manustada vähemalt 3 kuud pärast vaktsiini viimase annuse saamist.

Täiendavaid annuseid võib manustada isikutele, kellel on raske immuunpuudulikkus.

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Kasutamiseelse käsitsemise juhend

Süstedispersiooni steriilsuse tagamiseks peab Comirnaty't ettevalmistav tervishoiutöötaja järgima aseptika nõudeid.

- **Veenduge**, et viaalil oleks **pruun plastkate** ja ravimi **nimetus oleks Comirnaty 3 mikrogrammi/annuses süstedispersiooni kontsentraat** (imikud ja lapsed vanuses 6 kuud kuni 4 aastat).
- Kui viaalil on muu ravimi nimetus, vt vastava ravimvormi ravimi omaduste kokkuvõtet.
- Kui viaale hoitakse külmutatuna, tuleb need enne kasutamist lasta üles sulada. Külmunud viaalid tuleb ülessulamiseks viia ruumi, mille temperatuur on 2 °C...8 °C; 10 viaaliga pakendi ülessulamine võib võtta 2 tundi. Enne kasutamist tuleb veenduda, et viaalid oleks täielikult üles sulanud.
- Pärast viaalide võtmist temperatuurile 2 °C...8 °C tuleb uuendada karbil olevat kõlblikkusaega.
- Avamata viaale võib **hoida kuni 10 nädalat temperatuuril 2 °C...8 °C**, ületamata trükitud kõlblikkusaega (EXP).
- Teise võimalusena võib üksikuid külmutatud viaale lasta üles sulada 30 minuti jooksul temperatuuril kuni 30 °C.
- Enne kasutamist võib avamata viaale hoida kuni 12 tundi temperatuuril kuni 30 °C. Ülessulanud viaale võib käsitseda tavapärase valgustusega tubastes tingimustes.

Lahjendamine

- Laske ülessulanud dispersiooniga viaalil soojeneda toatemperatuurini ning enne lahjendamist pöörake seda ettevaatlikult 10 korda ümber. Mitte loksutada.
- Enne lahjendamist võib ülessulanud dispersioon sisaldada valgeid või valkjaid läbipaistmatuid amorfseid osakesi.
- Ülessulatatud vaktsiini tuleb lahjendada originaalviaalis **2,2 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega**, kasutades 21 G või peenemat nõela ja järgides aseptika nõudeid.
- Enne nõela väljatõmbamist viaali punnkorgist tasakaalustage rõhk viaalis, tõmmates tühja lahjendussüstlasse 2,2 ml õhku.
- Pöörake viaale lahjendatud dispersiooniga ettevaatlikult 10 korda ümber. Mitte loksutada.
- Lahjendatud vaktsiin peab olema valge kuni valkjas, ilma nähtavate osakesteta dispersioon. Kui lahjendatud vaktsiinis on nähtavaid osakesi või kui selle värv on muutunud, ei tohi seda kasutada.
- Pärast lahjendamist tuleb viaalidele märkida õige **aegumiskuupäev ja -kellaeg**.
- **Pärast lahjendamist** hoida temperatuuril 2 °C...30 °C ja kasutada **12 tunni** jooksul.
- Lahjendatud dispersiooni ei tohi lasta külmuda ja seda ei tohi loksutada. Kui hoiate lahjendatud dispersiooni külmkapis, laske sellel enne kasutamist toatemperatuurini soojeneda.

0,2 ml annuste ettevalmistamine

- Pärast lahjendamist sisaldab viaal 2,6 ml ning sellest saab välja tõmmata kümme 0,2 ml annust.
- Järgides aseptika nõudeid puhastage viaali punnkork ühekordse antiseptilise tampooniga.
- Tõmmake viaalist 0,2 ml Comirnaty't imikutele ja lastele vanuses 6 kuud kuni 4 aastat. Kümne annuse väljatõmbamiseks ühest viaalist tuleb kasutada **väikese tühimahuga süstlaid ja/või nõelu**. Süstla ja nõela kombinatsiooni tühimaht ei tohi olla suurem kui 35 mikrolitrit. Standardsete süstalde ja nõelte kasutamise korral ei pruugi ühes viaalis olla kümnenda annuse väljatõmbamiseks piisavalt vaktsiini.
- Üks vaktsiiniannus peab olema 0,2 ml.
- Kui viaali jäänud vaktsiini ei piisa täielikuks 0,2 ml annuseks, tuleb viaal ja järelejäänud vaktsiin hävitada.
- Hävitage kasutamata vaktsiin 12 tunni möödumisel pärast lahjendamist.

Hävitamine

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 mikrogrammi)/annuses süstedispersioon Täiskasvanud ja 12-aastased ja vanemad noorukid COVID-19 mRNA vaktsiin tosinameraan/riltosinameraan

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne vaktsiini saamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Comirnaty Original/Omicron BA.1 ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Comirnaty Original/Omicron BA.1 saamist
3. Kuidas Comirnaty Original/Omicron BA.1 manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Comirnaty Original/Omicron BA.1 säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Comirnaty Original/Omicron BA.1 ja milleks seda kasutatakse

Comirnaty Original/Omicron BA.1 on vaktsiin, mida kasutatakse SARS-CoV-2 poolt põhjustatud COVID-19 ennetamiseks. Seda manustatakse täiskasvanutele ja noorukitele alates 12 aasta vanusest.

Comirnaty Original/Omicron BA.1 on mõeldud ainult isikutele, kes on eelnevalt läbinud vähemalt esmase vaktsineerimiskeemi COVID-19 vastu.

Vaktsiini toimel hakkab immuunsüsteem (keha loomulik kaitsemehhanism) tootma antikehi ja vererakke, mis avaldavad viirusele vastutoimet, kaitstes seega COVID-19 eest.

Kuna Comirnaty Original/Omicron BA.1 ei sisalda immuunsuse tekitamiseks viirust, ei saa te selle kaudu COVID-19.

Vaktsiini kasutamine peab toimuma kooskõlas ametlike juhenditega.

2. Mida on vaja teada enne Comirnaty Original/Omicron BA.1 saamist

Comirnaty Original/Omicron BA.1 ei tohi manustada

- kui olete toimeaine või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne vaktsiini saamist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega, kui:

- teil on pärast mis tahes muude vaktsiinide manustamist või pärast selle vaktsiini eelmist manustamiskorda tekkinud raske allergiline reaktsioon või hingamisraskused;
- tunnete end vaktsineerimisprotseduuri tõttu närvilisena või olete kunagi pärast mis tahes süstlanõelatorget minestanud;
- teil on kõrge palavikuga raske haigus või infektsioon. Kerge palaviku või ülemiste hingamisteede

- nakkuse, nt külmetushaiguse korral võite end siiski lasta vaktsineerida;
- teil on veritsusprobleemid või kui nahale tekivad kergesti sinised laigud või kui kasutate verehüübimist pärssivaid ravimeid;
- teil on nõrgenenud immuunsüsteem, nt sellise haiguse nagu HIV-nakkuse tõttu, või kui te võtate ravimeid, nt kortikosteroide, mis mõjutavad teie immuunsüsteemi.

Pärast vaktsineerimist Comirnaty'ga esineb müokardiidi (südamelihase põletik) ja perikardiidi (südamepauna põletik) suurenenud risk (vt lõik 4). Need seisundid võivad tekkida juba mõne päeva jooksul pärast vaktsineerimist ja on peamiselt esinenud 14 päeva jooksul. Neid on täheldatud sagedamini pärast teist vaktsineerimist ja sagedamini noorematel meestel. Lastel vanuses 5...11 aastat näib müokardiidi ja perikardiidi tekkerisk olevat väiksem kui 12...17-aastastel. Enamik müokardiidi ja perikardiidi juhte paraneb. Mõnedel juhtudel oli vajalik intensiivravi ning on esinenud surmaga lõppenud juhte. Pärast vaktsineerimist peate olema valvsad müokardiidi ja perikardiidi nähtude suhtes (nt raskendatud hingamine, südamepekslemine ja rindkerevalu) ning nende ilmnemisel pöörduma otsekohe arsti poole.

Nagu kõigi vaktsiinide puhul, ei pruugi ka Comirnaty Original/Omicron BA.1 kõiki vaktsineeritud täielikult kaitsta ning kaitse kestus ei ole teada.

Immuunpuudulikkusega isikutel võib Comirnaty Original/Omicron BA.1 olla vähem efektiivne. Kui teil on immuunpuudulikkus, võidakse teile manustada Comirnaty Original/Omicron BA.1 täiendavaid annuseid. Neil juhtudel tuleb COVID-19 vältimiseks jätkata füüsiliste ettevaatusabinõude rakendamist. Lisaks peavad teie lähikontaktid olema asjakohaselt vaktsineeritud. Sobivate individuaalsete soovitusete osas pidage nõu oma arstiga.

Lapsed

Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 mikrogrammi)/annuses süstedispersiooni ei soovitata kasutada alla 12 aasta vanustel lastel.

Kuuekuustele ja vanematele imikutele ning alla 12-aastastele lastele on saadaval lastele mõeldud ravimvormid. Üksikasjad leiate teiste ravimvormide pakendi infolehest.

Vaktsiini ei soovitata kasutada alla 6 kuu vanustel imikutel.

Muud ravimid ja Comirnaty Original/Omicron BA.1

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid või kui teile on hiljuti manustatud mõnda muud vaktsiini.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase või arvate end olevat rase, pidage enne selle vaktsiini saamist nõu oma arsti, meditsiiniõe või apteekriga.

Comirnaty Original/Omicron BA.1 kasutamise kohta raseduse ajal andmed veel puuduvad. Samas, suur hulk andmeid rasedatelt, keda vaktsineeriti teisel ja kolmandal trimestril algselt heakskiidetud Comirnaty vaktsiiniga, ei ole näidanud negatiivset toimet rasedusele ega vastsündinud lapsele. Ehkki teave toime kohta rasedusele või vastsündinule pärast vaktsineerimist esimesel trimestril on piiratud, ei ole raseduse katkemise ohus muutusi täheldatud. Comirnaty Original/Omicron BA.1 võib kasutada raseduse ajal.

Comirnaty Original/Omicron BA.1 kasutamise kohta imetamise ajal andmed veel puuduvad. Samas, toimet rinnaga toidetavale vastsündinule/imikule ei ole oodata. Andmed rinnaga toitvate naiste kohta pärast algselt heakskiidetud Comirnaty vaktsiiniga vaktsineerimist ei ole näidanud kõrvaltoimete riski rinnaga toidetavatele vastsündinutele/imikutele. Comirnaty Original/Omicron BA.1 võib kasutada rinnaga toitmise ajal.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Mõned lõigus 4 „Võimalikud kõrvaltoimed” mainitud vaksineerimise kõrvaltoimed võivad ajutiselt mõjutada teie autojuhtimise või masinate käsitlemise võimet. Enne autojuhtimist või masinate käsitlemist oodake, kuni need mõjud on kadunud.

3. Kuidas Comirnaty Original/Omicron BA.1 manustatakse

Comirnaty Original/Omicron BA.1 süstitakse 0,3 ml teie õlavarrelihasesse.

Comirnaty Original/Omicron BA.1 on mõeldud ainult isikutele, kes on eelnevalt läbinud vähemalt esmase vaksineerimisskeemi COVID-19 vastu.

Comirnaty Original/Omicron BA.1 võib manustada siis, kui viimase COVID-19 annuse manustamisest on möödunud vähemalt 3 kuud.

Tõhustusannuse sobivuse ja ajastuse osas pidage nõu oma tervishoiutöötajaga.

Kui teil on immuunpuudulikkus, võidakse teile manustada Comirnaty Original/Omicron BA.1 täiendavaid annuseid.

Üksikasjad esmase vaksineerimisskeemi kohta 12-aastastel ja vanematel isikutel leiate teiste ravimvormide pakendi infolehest.

Kui teil on lisaküsimusi Comirnaty Original/Omicron BA.1 kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik vaktsiinid, võib Comirnaty Original/Omicron BA.1 põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed: võivad esineda enam kui ühel inimesel 10-st

- valu ja turse süstekohas;
- väsimus, peavalu;
- lihasevalu, liigesevalu;
- külmavärinad, palavik;
- kõhulahtisus.

Mõned neist kõrvaltoimetest esinesid 12...15-aastastel noorukitel veidi sagedamini kui täiskasvanutel.

Sageli esinevad kõrvaltoimed: võivad esineda kuni ühel inimesel 10-st

- punetus süstekohas;
- iiveldus, oksendamine;
- lümfisõlmede suurenemine (sagedamini täheldatud pärast tõhustusannust).

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed: võivad esineda kuni ühel inimesel 100-st

- halb enesetunne, nõrkustunne või energiapuudus/unisus;
- valu käsivarres;
- unetus;
- sügelus süstekohas;
- allergilised reaktsioonid, nagu lööve või sügelus;
- söögiisu vähenemine;
- pearinglus;
- liighigistamine, õine higistamine.

Harva esinevad kõrvaltoimed: võivad esineda kuni ühel inimesel 1000-st

- ajutine ühepoolne näonärvihalvatus;
- allergilised reaktsioonid, nagu nõgestõbi või näo turse.

Väga harva esinevad kõrvaltoimed: võivad esineda kuni ühel inimesel 10 000-st

- südamelihasepõletik (müokardiit) või südamepauna põletik (perikardiit), mis võib põhjustada raskendatud hingamist, südamepekslemist ja rindkerevalu.

Teadmata: (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- raske allergiline reaktsioon;
- vaktsineeritud jäseme ulatuslik turse;
- näo turse (näo turse võib esineda patsientidel, kes on näopiirkonda saanud dermatoloogilisi täitesüste);
- nahareaktsioon, mis põhjustab punaseid täppe või laike nahal ja võib välja näha nagu märklaud, millel on tumepunane südamik ja selle ümber kahvatupunased rõngad (multiformne erüteem);
- ebataoline tunne nahas, nagu surin või kihelus (paresteesia);
- tundlikkuse kadu, eriti nahas (hüpesteesia);
- vererohke menstruatsioon (enamik juhte näis olevat kerged ja ajutised).

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu, lisades partii numbri, kui see on saadaval. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Comirnaty Original/Omicron BA.1 säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Alljärgnev säilitamist, kõlblikkusaega, kasutamist ja käsitsemist puudutav teave on ainult tervishoiutöötajatele.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja sildil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida sügavkülmas temperatuuril $-90\text{ °C}...-60\text{ °C}$.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Vaktsiin tarnitakse külmutatult temperatuuril $-90\text{ °C}...-60\text{ °C}$. Külmutatud vaktsiini võib hoida pärast kättesaamist temperatuuril $-90\text{ °C}...-60\text{ °C}$ või $2\text{ °C}...8\text{ °C}$.

Kui viaale on säilitatud külmutatult temperatuuril $-90\text{ °C}...-60\text{ °C}$, võib vaktsiini 10 viaaliga pakendid lasta üles sulada temperatuuril $2\text{ °C}...8\text{ °C}$ 6 tunni jooksul või üksikud viaalid lasta üles sulada toatemperatuuril (kuni 30 °C) 30 minuti jooksul.

Pärast sügavkülmast väljavõtmist võib avamata viaale hoida ja transportida külmkapis temperatuuril $2\text{ °C}...8\text{ °C}$ kuni 10 nädala jooksul, mitte ületades trükitud kõlblikkusaega (EXP). Välispakendile tuleb märkida uus aegumiskuupäev temperatuuril $2\text{ °C}...8\text{ °C}$. Pärast ülessulamist ei tohi vaktsiini uuesti külmutada.

Avamata viaale võib hoida enne kasutamist kuni 12 tundi temperatuuril $8\text{ °C}...30\text{ °C}$.

Ülessulanud viaale võib käsitseda tavapärase valgustusega tubastes tingimustes.

Pärast korgi esmakordset läbistamist võib vaktsiini hoida temperatuuril 2 °C...30 °C ja kasutada 12 tunni jooksul, see hõlmab kuni 6 tunni pikkust transpordiaega. Kasutamata vaktsiin tuleb hävitada.

Ärge kasutage, kui märkate vaktsiinis nähtavaid osakesi või kui selle värv on muutunud.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Comirnaty Original/Omicron BA.1 sisaldab

- COVID-19 mRNA vaktsiini (modifitseeritud nukleosiidiga) toimeained on tosinameraan ja riltosinameraan. Vial sisaldab kuut 0,3 ml annust ning iga annus sisaldab 15 mikrogrammi tosinameraani (Original) ja 15 mikrogrammi riltosinameraani (Omicron BA.1).
- Teised koostisosad on:
 - ((4-hüdroksübutüül)asaandiüül)bis(heksaan-6,1-diiül)bis(2-heksüüldekanoat) (ALC-0315)
 - 2-[(polüetüleenglükool)-2000]-N,N-ditetradetsüülatssetamiid (ALC-0159)
 - 1,2-distearoüül-sn-glütsero-3-fosfokoliin (DSPC)
 - kolesterool
 - trometamool
 - trometamoolvesinikkloriid
 - sahharoos
 - süstevesi

Kuidas Comirnaty Original/Omicron BA.1 välja näeb ja pakendi sisu

Vaktsiin on valge kuni valkjas dispersioon (pH 6,9...7,9) mitmeannuselises (6 annuse valmistamiseks) 2 ml läbipaistvas vialis (I tüüpi klaasist), mis on suletud kummist punnkorgiga ja kinnitatud alumiiniumümbrisega, millel on eemaldatav hall plastkate.

Pakendi suurused: 10 viali või 195 viali.
Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Saksamaa
Telefon: +49 6131 9084-0
Faks: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

Tootjad

BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 – 19
55116 Mainz
Saksamaa

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Belgia

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

- **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg:** Pfizer S.A./N.V., Tél/Tel: +32 (0)2 554 62

- **Bulgaria:** Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон, България, Тел: +359 2 970 4333
- **Česká republika:** Pfizer, spol. s r.o., Tel: +420 283 004 111
- **Danmark:** Pfizer ApS, Tlf: +45 44 201 100
- **Deutschland:** BioNTech Manufacturing GmbH, Tel: +49 6131 90840
- **Eesti:** Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal, Tel: +372 666 7500
- **Ελλάδα:** Pfizer Ελλάς Α.Ε., Τηλ.: +30 210 6785 800
- **España:** Pfizer, S.L., Tel: +34914909900
- **France:** Pfizer, Tél +33 1 58 07 34 40
- **Hrvatska:** Pfizer Croatia d.o.o., Tel: +385 1 3908 777
- **Ireland:** Pfizer Healthcare Ireland, Tel: 1800 633 363 (toll free), +44 (0)1304 616161
- **Ísland:** Icepharma hf, Simi: +354 540 8000
- **Italia:** Pfizer S.r.l., Tel: +39 06 33 18 21
- **Κύπρος:** Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch), Τηλ: +357 22 817690
- **Latvija:** Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā, Tel.: +371 670 35 775
- **Lietuva:** Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje, Tel. +370 52 51 4000
- **Magyarország:** Pfizer Kft, Tel: +36 1 488 3700
- **Malta:** Vivian Corporation Ltd., Tel: +35621 344610
- **Norge:** Pfizer AS, Tlf: +47 67 526 100
- **Nederland:** Pfizer BV, Tel: +31 (0)10 406 43 01
- **Österreich:** Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H, Tel: +43 (0)1 521 15-0
- **Polska:** Pfizer Polska Sp. z o.o., Tel.: +48 22 335 61 00
- **Portugal:** Laboratórios Pfizer, Lda., Tel: +351 21 423 5500
- **România:** Pfizer Romania S.R.L, Tel: +40 (0) 21 207 28 00
- **Slovenija:** Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana, Tel.: +386 (0) 1 52 11 400
- **Slovenská republika:** Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka, Tel: +421 2 3355 5500
- **Suomi/Finland:** Pfizer Oy, Puh/Tel: +358 (0)9 430 040
- **Sverige:** Pfizer AB, Tel: +46 (0)8 550 520 00
- **United Kingdom (Northern Ireland):** Pfizer Limited, Tel: +44 (0) 1304 616161

Infoleht on viimati uuendatud

Kui soovite pakendi infolehte muus keeles, skaneerige koodi mobiilseadmega.



URL: www.comirnatyglobal.com

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Comirnaty Original/Omicron BA.1 0,3 ml annus manustatakse intramuskulaarse süstena.

Comirnaty Original/Omicron BA.1 on näidustatud ainult isikutele, kes on eelnevalt läbinud vähemalt esmase vaktsineerimiskeemi COVID-19 vastu.

Comirnaty Original/Omicron BA.1 ja COVID-19 vaktsiini eelneva annuse manustamise vahele peab jääma vähemalt 3-kuuline intervall.

Täiendavaid annuseid võib manustada isikutele, kellel on raske immuunpuudulikkus.

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Kasutamiseelse käsitsemise juhend

Süstedispersiooni steriilsuse tagamiseks peab Comirnaty Original/Omicron BA.1 ettevalmistav tervishoiutöötaja järgima aseptika nõudeid.

- **Veenduge**, et viaalil oleks **hall plastkate** ja ravimi **nimetus oleks Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 mikrogrammi)/annuses süstedispersioon** (12-aastased ja vanemad).
- Kui viaalil on muu ravimi nimetus, vt vastava ravimvormi ravimi omaduste kokkuvõtet.
- Kui viaale hoitakse külmutatuna, tuleb need enne kasutamist lasta üles sulada. Külmunud viaalid tuleb ülessulamiseks viia ruumi, mille temperatuur on 2 °C...8 °C; 10 viaaliga pakendi ülessulamine võib võtta 6 tundi. Enne kasutamist tuleb veenduda, et viaalid oleks täielikult üles sulanud.
- Pärast viaalide võtmist temperatuurile 2 °C...8 °C tuleb uuendada karbil olevat kõlblikkusaega.
- Avamata viaale võib **hoida kuni 10 nädalat temperatuuril 2 °C...8 °C**, ületamata trükitud kõlblikkusaega (EXP).
- Teise võimalusena võib üksikuid külmutatud viaale lasta üles sulada 30 minuti jooksul temperatuuril kuni 30 °C.
- Enne kasutamist võib avamata viaale hoida kuni 12 tundi temperatuuril kuni 30 °C. Ülessulanud viaale võib käsitseda tavapärase valgustusega tubastes tingimustes.

0,3 ml annuste ettevalmistamine

- Segamiseks pöörake viaale enne kasutamist ettevaatlikult 10 korda ümber. Mitte loksutada.
- Enne segamist võib ülessulanud dispersioon sisaldada valgeid kuni valkjaid läbipaistmatuid amorfseid osakesi.
- Pärast segamist peab vaktsiin olema valge kuni valkjas, ilma nähtavate osakesteta dispersioon. Kui vaktsiinis on nähtavaid osakesi või kui selle värv on muutunud, ei tohi seda kasutada.
- Järgides aseptika nõudeid puhastage viaali punnkork ühekordse antiseptilise tampooniga.
- Tõmmake viaalist 0,3 ml Comirnaty Original/Omicron BA.1.
Kuu annuse väljatõmbamiseks ühest viaalist tuleb kasutada **väikese tühimahuga süstlaid ja/või nõelu**. Süstla ja nõela kombinatsiooni tühimaht ei tohi olla suurem kui 35 mikrolitrit. Standardsete süstalde ja nõelte kasutamise korral ei pruugi ühes viaalis olla kuuenda annuse väljatõmbamiseks piisavalt vaktsiini.
- Üks vaktsiiniannus peab olema 0,3 ml.
- Kui viaali jäänud vaktsiini ei piisa täielikuks 0,3 ml annuseks, tuleb viaal ja järelejäänud vaktsiin hävitada.
- Märkige viaalile õige kuupäev/kellaeg. Hävitage kasutamata vaktsiin 12 tunni möödumisel pärast esmast läbistamist.

Hävitamine

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 mikrogrammi)/annuses süstedispersioon Täiskasvanud ja 12-aastased ja vanemad noorukid COVID-19 mRNA vaktsiin tosinameraan/famtosinameraan

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne vaktsiini saamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 saamist
3. Kuidas Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 ja milleks seda kasutatakse

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 on vaktsiin, mida kasutatakse SARS-CoV-2 poolt põhjustatud COVID-19 ennetamiseks. Seda manustatakse täiskasvanutele ja noorukitele alates 12 aasta vanusest.

Vaktsiini toimel hakkab immuunsüsteem (keha loomulik kaitsemehhanism) tootma antikehi ja vererakke, mis avaldavad viirusele vastutoimet, kaitstes seega COVID-19 eest.

Kuna Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 ei sisalda immuunsuse tekitamiseks viirust, ei saa te selle kaudu COVID-19.

Vaktsiini kasutamine peab toimuma kooskõlas ametlike juhenditega.

2. Mida on vaja teada enne Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 saamist

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 ei tohi manustada

- kui olete toimeaine või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne vaktsiini saamist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega, kui:

- teil on pärast mis tahes muude vaktsiinide manustamist või pärast selle vaktsiini eelmist manustamiskorda tekkinud raske allergiline reaktsioon või hingamisraskused;
- tunnete end vaktsineerimisprotseduuri tõttu närvilisena või olete kunagi pärast mis tahes süstlanõelatorget minestanud;
- teil on kõrge palavikuga raske haigus või infektsioon. Kerge palaviku või ülemiste hingamisteede nakkuse, nt külmetushaiguse korral võite end siiski lasta vaktsineerida;
- teil on veritsusprobleemid või kui nahale tekivad kergesti sinised laigud või kui kasutate verehüübimist pärssivaid ravimeid;

- teil on nõrgenenud immuunsüsteem, nt sellise haiguse nagu HIV-nakkuse tõttu, või kui te võtate ravimeid, nt kortikosteroide, mis mõjutavad teie immuunsüsteemi.

Pärast vaktsineerimist Comirnaty'ga esineb müokardiidi (südamelihase põletik) ja perikardiidi (südamepauna põletik) suurenenud risk (vt lõik 4). Need seisundid võivad tekkida juba mõne päeva jooksul pärast vaktsineerimist ja on peamiselt esinenud 14 päeva jooksul. Neid on täheldatud sagedamini pärast teist vaktsineerimist ja sagedamini noorematel meestel. Lastel vanuses 5...11 aastat näib müokardiidi ja perikardiidi tekkerisk olevat väiksem kui 12...17-aastastel. Enamik müokardiidi ja perikardiidi juhte paraneb. Mõnedel juhtudel oli vajalik intensiivravi ning on esinenud surmaga lõppenud juhte. Pärast vaktsineerimist peate olema valvsad müokardiidi ja perikardiidi nähtude suhtes (nt raskendatud hingamine, südamepekslemine ja rindkerevalu) ning nende ilmnemisel pöörduma otsekohe arsti poole.

Nagu kõigi vaktsiinide puhul, ei pruugi ka Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 kõiki vaktsineerituid täielikult kaitsta ning kaitse kestus ei ole teada.

Immuunpuudulikkusega isikutel võib Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 olla vähem efektiivne. Kui teil on immuunpuudulikkus, võidakse teile manustada Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 täiendavaid annuseid. Neil juhtudel tuleb COVID-19 vältimiseks jätkata füüsiliste ettevaatusabinõude rakendamist. Lisaks peavad teie lähikontaktid olema asjakohaselt vaktsineeritud. Sobivate individuaalsete soovitusete osas pidage nõu oma arstiga.

Lapsed

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 mikrogrammi)/annuses süstedispersiooni ei soovitata kasutada alla 12 aasta vanustel lastel.

Kuuekuustele ja vanematele imikutele ning alla 12-aastastele lastele on saadaval lastele mõeldud ravimvormid. Üksikasjad leiate teiste ravimvormide pakendi infolehest.

Vaktsiini ei soovitata kasutada alla 6 kuu vanustel imikutel.

Muud ravimid ja Comirnaty Original/Omicron BA.4-5

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid või kui teile on hiljuti manustatud mõnda muud vaktsiini.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase või arvate end olevat rase, pidage enne selle vaktsiini saamist nõu oma arsti, meditsiiniõe või apteekriga.

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 kasutamise kohta raseduse ajal andmed veel puuduvad. Samas, suur hulk andmeid rasedatelt, keda vaktsineeriti teisel ja kolmandal trimestril algselt heakskiidetud Comirnaty vaktsiiniga, ei ole näidanud negatiivset toimet rasedusele ega vastsündinud lapsele. Ehkki teave toime kohta rasedusele või vastsündinule pärast vaktsineerimist esimesel trimestril on piiratud, ei ole raseduse katkemise ohus muutusi täheldatud. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 võib kasutada raseduse ajal.

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 kasutamise kohta imetamise ajal andmed veel puuduvad. Samas, toimet rinnaga toidetavale vastsündinule/imikule ei ole oodata. Andmed rinnaga toitvate naiste kohta pärast algselt heakskiidetud Comirnaty vaktsiiniga vaktsineerimist ei ole näidanud kõrvaltoimete riski rinnaga toidetavatele vastsündinutele/imikutele. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 võib kasutada rinnaga toitmise ajal.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Mõned lõigus 4 „Võimalikud kõrvaltoimed” mainitud vaktsineerimise kõrvaltoimed võivad ajutiselt mõjutada teie autojuhtimise või masinate käsitlemise võimet. Enne autojuhtimist või masinate käsitlemist oodake, kuni need mõjud on kadunud.

3. Kuidas Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 manustatakse

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 süstitakse 0,3 ml teie õlavarrelihasesse.

Saate 1 süste, olenemata sellest, kas teid on eelnevalt COVID-19 vastu vaktsineeritud või mitte.

Kui teid on eelnevalt COVID-19 vastu vaktsineeritud, ei tohi teile Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 manustada enne, kui on möödunud vähemalt 3 kuud viimase annuse saamisest.

Kui teil on immuunpuudulikkus, võidakse teile manustada Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 täiendavaid annuseid.

Kui teil on lisaküsimusi Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik vaktsiinid, võib Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed: võivad esineda enam kui ühel inimesel 10-st

- valu ja turse süstekohas;
- väsimus, peavalu;
- lihasevalu, liigesevalu;
- külmavärinad, palavik;
- kõhulahtisus.

Mõned neist kõrvaltoimetest esinesid 12...15-aastastel noorukitel veidi sagedamini kui täiskasvanutel.

Sageli esinevad kõrvaltoimed: võivad esineda kuni ühel inimesel 10-st

- punetus süstekohas;
- iiveldus, oksendamine;
- lümfisõlmede suurenemine (sagedamini täheldatud pärast tõhustusannust).

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed: võivad esineda kuni ühel inimesel 100-st

- halb enesetunne, nõrkustunne või energiapuudus/unisus;
- valu käsivarres;
- unetus;
- sügelus süstekohas;
- allergilised reaktsioonid, nagu lööve või sügelus;
- söögiisu vähenemine;
- pearinglus;
- liighigistamine, õine higistamine.

Harva esinevad kõrvaltoimed: võivad esineda kuni ühel inimesel 1000-st

- ajutine ühepoolne näonärvihälvatus;
- allergilised reaktsioonid, nagu nõgestõbi või näo turse.

Väga harva esinevad kõrvaltoimed: võivad esineda kuni ühel inimesel 10 000-st

- südamelihasepõletik (müokardiit) või südamepauna põletik (perikardiit), mis võib põhjustada raskendatud hingamist, südamepekslemist ja rindkerevalu.

Teadmata: (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- raske allergiline reaktsioon;
- vaksineeritud jäsene ulatuslik turse;
- näo turse (näo turse võib esineda patsientidel, kes on näopiirkonda saanud dermatoloogilisi täitesüste);
- nahareaktsioon, mis põhjustab punaseid täppe või laiike nahal ja võib välja näha nagu märklaud, millel on tumepunane südamik ja selle ümber kahvatupunased rõngad (multiformne erüteem);
- ebataoline tunne nahas, nagu surin või kihelus (paresteesia);
- tundlikkuse kadu, eriti nahas (hüpesteesia);
- vererohke menstruatsioon (enamik juhte näis olevat kerged ja ajutised).

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu, lisades partii numbri, kui see on saadaval. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Alljärgnev säilitamist, kõlblikkusaega, kasutamist ja käsitlemist puudutav teave on ainult tervishoiutöötajatele.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja sildil pärast „EXP“.

Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida sügavkülmas temperatuuril $-90\text{ °C} \dots -60\text{ °C}$.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Vaktsiin tarnitakse külmutatult temperatuuril $-90\text{ °C} \dots -60\text{ °C}$. Külmutatud vaktsiini võib hoida pärast kättesaamist temperatuuril $-90\text{ °C} \dots -60\text{ °C}$ või $2\text{ °C} \dots 8\text{ °C}$.

Üheannuselised viaalid: kui üheannuselisi viaale on säilitatud külmutatult temperatuuril $-90\text{ °C} \dots -60\text{ °C}$, võib vaktsiini 10 viaaliga pakendid lasta üles sulada temperatuuril $2\text{ °C} \dots 8\text{ °C}$ 2 tunni jooksul või üksikud viaalid lasta üles sulada toatemperatuuril (kuni 30 °C) kuni 30 minutit.

Mitmeannuselised viaalid: kui viaale on säilitatud külmutatult temperatuuril $-90\text{ °C} \dots -60\text{ °C}$, võib vaktsiini 10 viaaliga pakendid lasta üles sulada temperatuuril $2\text{ °C} \dots 8\text{ °C}$ 6 tunni jooksul või üksikud viaalid lasta üles sulada toatemperatuuril (kuni 30 °C) 30 minuti jooksul.

Ülessulanud viaalid: pärast sügavkülmast väljavõtmist võib avamata viaale hoida ja transportida külmkapis temperatuuril $2\text{ °C} \dots 8\text{ °C}$ kuni 10 nädala jooksul, mitte ületades trükitud kõlblikkusaega (EXP). Välispakendile tuleb märkida uus aegumiskuupäev temperatuuril $2\text{ °C} \dots 8\text{ °C}$. Pärast ülessulamist ei tohi vaktsiini uuesti külmutada.

Avamata viaale võib hoida enne kasutamist kuni 12 tundi temperatuuril $8\text{ °C} \dots 30\text{ °C}$.

Ülessulanud viaale võib käsitseda tavapärase valgustusega tubastes tingimustes.

Avatud viaalid: pärast korgi esmakordset läbistamist võib vaktsiini hoida temperatuuril $2\text{ °C} \dots 30\text{ °C}$ ja kasutada 12 tunni jooksul, see hõlmab kuni 6 tunni pikkust transportiaega. Kasutamata vaktsiin tuleb hävitada.

Ärge kasutage, kui märkate vaktsiinis nähtavaid osakesi või kui selle värv on muutunud.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 sisaldab

- COVID-19 mRNA vaktsiini (modifitseeritud nukleosiidiga) toimeained on tosinameraan ja famtosinameraan.
 - Üheannuseline viaal sisaldab ühte 0,3 ml annust, milles on 15 mikrogrammi tosinameraani (Original) ja 15 mikrogrammi famtosinameraani (Omicron BA.4-5).
 - Mitmeannuseline viaal sisaldab kuut 0,3 ml annust, igas 15 mikrogrammi tosinameraani (Original) ja 15 mikrogrammi famtosinameraani (Omicron BA.4-5).
- Teised koostisosad on:
 - ((4-hüdoksübutüül)asaandiüül)bis(heksaan-6,1-diüül)bis(2-heksüüldekanoat) (ALC-0315)
 - 2-[(polüetüleenglükool)-2000]-N,N-ditetradetsüülatsüülsetamiid (ALC-0159)
 - 1,2-distearüül-sn-glütsero-3-fosfokoliin (DSPC)
 - kolesterool
 - trometamool
 - trometamoolvesinikkloriid
 - sahharoos
 - süstevesi

Kuidas Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 välja näeb ja pakendi sisu

Vaktsiin on valge kuni valkjas dispersioon (pH 6,9...7,9), mis tarnitakse:

- üheannuselises (1 annuse valmistamiseks) 2 ml läbipaistvas viaalis (I tüüpi klaasist), mis on suletud kummist punnkorgiga ja kinnitatud alumiiniumümbrisega, millel on eemaldatav hall plastkate, või
- mitmeannuselises (6 annuse valmistamiseks) 2 ml läbipaistvas viaalis (I tüüpi klaasist), mis on suletud kummist punnkorgiga ja kinnitatud alumiiniumümbrisega, millel on eemaldatav hall plastkate.

Üheannuseliste viaalide pakendi suurus: 10 viaali

Mitmeannuseliste viaalide pakendi suurused: 10 viaali või 195 viaali

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja

BioNTech Manufacturing GmbH

An der Goldgrube 12

55131 Mainz

Saksamaa

Telefon: +49 6131 9084-0

Faks: +49 6131 9084-2121

service@biontech.de

Tootjad

BioNTech Manufacturing GmbH

Kupferbergterrasse 17 - 19

55116 Mainz

Saksamaa

Pfizer Manufacturing Belgium NV

Rijksweg 12

Puurs-Sint-Amands, 2870

Belgia

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

- **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg:** Pfizer S.A./N.V., Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
- **България:** Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон, България, Тел: +359 2 970 4333
- **Česká republika:** Pfizer, spol. s r.o., Tel: +420 283 004 111
- **Danmark:** Pfizer ApS, Tlf: +45 44 201 100
- **Deutschland:** BioNTech Manufacturing GmbH, Tel: +49 6131 90840
- **Eesti:** Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal, Tel: +372 666 7500
- **Ελλάδα:** Pfizer Ελλάς Α.Ε., Τηλ.: +30 210 6785 800
- **España:** Pfizer, S.L., Tel: +34914909900
- **France:** Pfizer, Tél +33 1 58 07 34 40
- **Hrvatska:** Pfizer Croatia d.o.o., Tel: +385 1 3908 777
- **Ireland:** Pfizer Healthcare Ireland, Tel: 1800 633 363 (toll free), +44 (0)1304 616161
- **Ísland:** Icepharma hf, Simi: +354 540 8000
- **Italia:** Pfizer S.r.l., Tel: +39 06 33 18 21
- **Κύπρος:** Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch), Τηλ: +357 22 817690
- **Latvija:** Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā, Tel.: +371 670 35 775
- **Lietuva:** Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje, Tel. +370 52 51 4000
- **Magyarország:** Pfizer Kft, Tel: +36 1 488 3700
- **Malta:** Vivian Corporation Ltd., Tel: +35621 344610
- **Norge:** Pfizer AS, Tlf: +47 67 526 100
- **Nederland:** Pfizer BV, Tel: +31 (0)10 406 43 01
- **Österreich:** Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H, Tel: +43 (0)1 521 15-0
- **Polska:** Pfizer Polska Sp. z o.o., Tel.: +48 22 335 61 00
- **Portugal:** Laboratórios Pfizer, Lda., Tel: +351 21 423 5500
- **România:** Pfizer Romania S.R.L, Tel: +40 (0) 21 207 28 00
- **Slovenija:** Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana, Tel.: +386 (0) 1 52 11 400
- **Slovenská republika:** Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka, Tel: +421 2 3355 5500
- **Suomi/Finland:** Pfizer Oy, Puh/Tel: +358 (0)9 430 040
- **Sverige:** Pfizer AB, Tel: +46 (0)8 550 520 00
- **United Kingdom (Northern Ireland):** Pfizer Limited, Tel: +44 (0) 1304 616161

Infoleht on viimati uuendatud

Kui soovite pakendi infolehte muus keeles, skaneerige koodi mobiilseadmega.



URL: www.comirnatyglobal.com

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Manustage Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 ühe 0,3 ml intramuskulaarse süstena, olenemata sellest, kas vaksineeritavat on eelnevalt COVID-19 vastu vaksineeritud või mitte.

Isikutele, keda on eelnevalt COVID-19 vastu vaksineeritud, tuleb Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 manustada vähemalt 3 kuud pärast COVID-19 vaktsiini viimase annuse saamist.

Täiendavaid annuseid võib manustada isikutele, kellel on raske immuunpuudulikkus.

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Kasutamiseelse käsitsemise juhend

Süstedispersiooni steriilsuse tagamiseks peab Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 ettevalmistav tervishoiutöötaja järgima aseptika nõudeid.

- **Veenduge**, et viaalil oleks **hall plastkate** ja ravimi **nimetus oleks Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 mikrogrammi)/annuses süstedispersioon** (12-aastased ja vanemad).
- Kui viaalil on muu ravimi nimetus, vt vastava ravimvormi ravimi omaduste kokkuvõtet.
- Kui viaale hoitakse külmutatuna, tuleb need enne kasutamist lasta üles sulada. Külmunud viaalid tuleb ülessulamiseks viia ruumi, mille temperatuur on 2 °C...8 °C. Enne kasutamist tuleb veenduda, et viaalid oleks täielikult üles sulanud.
 - Üheannuselised viaalid: 10 viaaliga üheannuseliste viaalide pakendi ülessulamine võib võtta 2 tundi.
 - Mitmeannuselised viaalid: 10 viaaliga üheannuseliste viaalide pakendi ülessulamine võib võtta 6 tundi.
- Pärast viaalide võtmist temperatuurile 2 °C...8 °C tuleb uuendada karbil olevat kõlblikkusaega.
- Avamata viaale võib **hoida kuni 10 nädalat temperatuuril 2 °C...8 °C**, ületamata trükitud kõlblikkusaega (EXP).
- Teise võimalusena võib üksikuid külmutatud viaale lasta üles sulada 30 minuti jooksul temperatuuril kuni 30 °C.
- Enne kasutamist võib avamata viaale hoida kuni 12 tundi temperatuuril kuni 30 °C. Ülessulanud viaale võib käsitseda tavapärase valgustusega tubastes tingimustes.

0,3 ml annuste ettevalmistamine

- Segamiseks pöörake viaale enne kasutamist ettevaatlikult 10 korda ümber. Mitte loksutada.
 - Enne segamist võib ülessulanud dispersioon sisaldada valgeid kuni valkjaid läbipaistmatuid amorfseid osakesi.
 - Pärast segamist peab vaktsiin olema valge kuni valkjas, ilma nähtavate osakesteta dispersioon. Kui vaktsiinis on nähtavaid osakesi või kui selle värv on muutunud, ei tohi seda kasutada.
 - Kontrollige, kas viaal on üheannuseline või mitmeannuseline ja järgige vastavaid alltoodud kasutusjuhiseid:
 - Üheannuselised viaalid
 - Tõmmake viaalist üks 0,3 ml annus vaktsiini.
 - Hävitage viaal ja järelejäänud vaktsiin.
 - Mitmeannuselised viaalid
 - Mitmeannuselised viaalid sisaldavad kuut 0,3 ml annust.
 - Järgides aseptika nõudeid puhastage viaali punnkork ühekordse antiseptilise tamponiga.
 - Tõmmake viaalist 0,3 ml Comirnaty Original/Omicron BA.4-5.
- Kuuenda annuse väljatõmbamiseks ühest viaalist tuleb kasutada **väikese tühimahuga süstlaid ja/või nõelu**. Süstla ja nõela kombinatsiooni tühimaht ei tohi olla suurem kui 35 mikrolitrit. Standardsete süstalde ja nõelte kasutamise korral ei pruugi ühes viaalis olla kuuenda annuse väljatõmbamiseks piisavalt vaktsiini.
- Üks vaktsiiniannus peab olema 0,3 ml.
 - Kui viaali jäänud vaktsiinist ei piisa täielikuks 0,3 ml annuseks, tuleb viaal ja järelejäänud vaktsiin hävitada.
 - Märkige viaalile õige kuupäev/kellaeg. Hävitage kasutamata vaktsiin 12 tunni möödumisel pärast esmast läbistamist.

Hävitamine

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogrammi)/annuses süstedispersiooni kontsentraat 5...11-aastased lapsed COVID-19 mRNA vaktsiin tosinameraan/famtosinameraan

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teie lapsel. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne, kui teie lapsele vaktsiini manustatakse, lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teie lapsele vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma lapse arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Kui teie lapsel tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma lapse arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne, kui teie laps saab Comirnaty Original/Omicron BA.4-5
3. Kuidas Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 ja milleks seda kasutatakse

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 on vaktsiin, mida kasutatakse SARS-CoV-2 poolt põhjustatud COVID-19 ennetamiseks. Seda manustatakse lastele vanuses 5...11 aastat.

Vaktsiini toimel hakkab immuunsüsteem (keha loomulik kaitsemehhanism) tootma antikehi ja vererakke, mis avaldavad viirusele vastutoimet, kaitstes seega COVID-19 eest.

Kuna Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 ei sisalda immuunsuse tekitamiseks viirust, ei saa teie laps selle kaudu COVID-19.

Vaktsiini kasutamine peab toimuma kooskõlas ametlike juhenditega.

2. Mida on vaja teada enne, kui teie laps saab Comirnaty Original/Omicron BA.4-5

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 ei tohi manustada

- kui teie laps on toimeaine või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne, kui teie laps saab vaktsiini, pidage nõu oma lapse arsti, apteekri või meditsiiniõega, kui:

- teie lapsel on pärast mis tahes muude vaktsiinide manustamist või pärast selle vaktsiini eelmist manustamiskorda tekkinud raske allergiline reaktsioon või hingamisraskused;
- teie laps tunneb end vaktsineerimisprotseduuri tõttu närvilisena või on kunagi pärast mis tahes süstlanõelatorget minestanud;
- teie lapsel on kõrge palavikuga raske haigus või infektsioon. Kerge palaviku või ülemiste hingamisteede nakkuse, nt külmetushaiguse korral võite siiski lasta last vaktsineerida;

- teie lapsel on veritsusprobleemid või kui nahale tekivad kergesti sinised laigud või kui ta kasutab verehüübimist pärssivaid ravimeid;
- teie lapsel on nõrgenenud immuunsüsteem, nt sellise haiguse nagu HIV-nakkuse tõttu, või kui ta võtab ravimeid, nt kortikosteroide, mis mõjutavad immuunsüsteemi.

Pärast vaksineerimist Comirnaty'ga esineb müokardiidi (südamelihase põletik) ja perikardiidi (südamepauna põletik) suurenenud risk (vt lõik 4). Need seisundid võivad tekkida juba mõne päeva jooksul pärast vaksineerimist ja on peamiselt esinenud 14 päeva jooksul. Neid on täheldatud sagedamini pärast teist vaksineerimist ja sagedamini noorematel meestel. Lastel vanuses 5...11 aastat näib müokardiidi ja perikardiidi tekkerisk olevat väiksem kui 12...17-aastastel. Enamik müokardiidi ja perikardiidi juhte paraneb. Mõnedel juhtudel oli vajalik intensiivravi ning on esinenud surmaga lõppenud juhte. Pärast vaksineerimist peate olema valvsad müokardiidi ja perikardiidi nähtude suhtes (nt raskendatud hingamine, südamepekslemine ja rindkerevalu) ning nende ilmnemisel pöörduma otsekohe arsti poole.

Nagu kõigi vaktsiinide puhul, ei pruugi ka Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 kõiki vaksineerituid täielikult kaitsta ning kaitse kestus ei ole teada.

Immuunpuudulikkusega lastel võib Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 olla vähem efektiivne. Kui teie lapsel on immuunpuudulikkus, võidakse talle manustada Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 täiendavaid annuseid. Neil juhtudel tuleb COVID-19 vältimiseks jätkata füüsiliste ettevaatusabinõude rakendamist. Lisaks peavad teie lapse lähikontaktid olema asjakohaselt vaksineeritud. Sobivate individuaalsete soovitusete osas pidage nõu oma lapse arstiga.

Lapsed

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogrammi)/annuses süstedispersiooni kontsentrati ei soovitata kasutada alla 5 aasta vanustel lastel.

Kuuekuustele ja vanematele imikutele ning kuni 4-aastastele lastele on saadaval lastele mõeldud ravimvormid. Üksikasjad leiate teiste ravimvormide pakendi infolehest.

Vaktsiini ei soovitata kasutada alla 6 kuu vanustel imikutel.

Muud ravimid ja Comirnaty Original/Omicron BA.4-5

Teatage oma lapse arstile või apteekrile, kui teie laps kasutab või on hiljuti kasutanud või kavatses kasutada mis tahes muid ravimeid või kui talle on hiljuti manustatud mõnda muud vaktsiini.

Rasedus ja imetamine

Kui teie laps on rase, pidage enne, kui teie laps saab seda vaktsiini, nõu oma lapse arsti, meditsiiniõe või apteekriga.

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 kasutamise kohta raseduse ajal andmed veel puuduvad. Samas, suur hulk andmeid rasedatelt, keda vaksineeriti teisel ja kolmandal trimestril algselt heakskiidetud Comirnaty vaktsiiniga, ei ole näidanud ebasoodsaid toimeid rasedusele ega lootele. Ehkki andmed toime kohta rasedusele või vastündinule pärast vaksineerimist esimesel trimestril on hetkel piiratud, raseduse katkemise risk ei ole muutunud. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 võib kasutada raseduse ajal.

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 kasutamise kohta imetamise ajal andmed veel puuduvad. Samas, toimet rinnaga toidetavale vastündinule/imikule ei ole oodata. Andmed rinnaga toitvate naiste kohta pärast algselt heakskiidetud Comirnaty vaktsiiniga vaksineerimist ei ole näidanud kõrvaltoimete riski rinnaga toidetavatele vastündinutele/imikutele. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 võib kasutada rinnaga toitmise ajal.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Mõned lõigus 4 „Võimalikud kõrvaltoimed” mainitud vaksineerimise kõrvaltoimed võivad ajutiselt mõjutada teie lapse masinate käsitlemist või näiteks jalgrattasõidu võimet. Enne, kui teie laps jätkab täit tähelepanu nõudvate tegevustega, oodake, kuni need mõjud on kadunud.

3. Kuidas Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 manustatakse

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 süstitakse pärast lahjendamist 0,2 ml teie lapse õlavarrelihasesse.

Teie laps saab 1 süste, olenemata sellest, kas teda on eelnevalt COVID-19 vastu vaksineeritud või mitte.

Kui teie last on eelnevalt COVID-19 vastu vaksineeritud, ei tohi teie lapsele Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 manustada enne, kui on möödunud vähemalt 3 kuud viimase annuse saamisest.

Kui teie lapsel on immuunpuudulikkus, võidakse talle manustada Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 täiendavaid annuseid.

Kui teil on lisaküsimusi Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 kasutamise kohta, pidage nõu oma lapse arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik vaktsiinid, võib Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed: võivad esineda enam kui ühel inimesel 10-st

- valu, turse süstekohas;
- väsimus, peavalu;
- lihasevalu, liigesevalu;
- külmavärinad, palavik;
- kõhulahtisus.

Sageli esinevad kõrvaltoimed: võivad esineda kuni ühel inimesel 10-st

- iiveldus, oksendamine;
- punetus süstekohas (väga sage lastel vanuses 5...11 aastat);
- lümfisõlmede suurenemine (sagedamini täheldatud pärast tõhustusannust).

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed: võivad esineda kuni ühel inimesel 100-st

- halb enesetunne, nõrkustunne või energiapuudus/unisus;
- valu käsivarres;
- unetus;
- sügelus süstekohas;
- allergilised reaktsioonid, nagu lööve või sügelus;
- söögiisu vähenemine;
- pearinglus;
- liighigistamine, öine higistamine.

Harva esinevad kõrvaltoimed: võivad esineda kuni ühel inimesel 1000-st

- ajutine ühepoolne näonärvihalvatus;
- allergilised reaktsioonid, nagu nõgestõbi või näo turse.

Väga harva esinevad kõrvaltoimed: võivad esineda kuni ühel inimesel 10 000-st

- südamelihasepõletik (müokardiit) või südamepauna põletik (perikardiit), mis võib põhjustada raskendatud hingamist, südamepekslemist ja rindkerevalu.

Teadmata: (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- raske allergiline reaktsioon;
- vaksineeritud jäseme ulatuslik turse;
- näo turse (näo turse võib esineda patsientidel, kes on näopiirkonda saanud dermatoloogilisi täitesüste);
- nahareaktsioon, mis põhjustab punaseid täppe või laiike nahal ja võib välja näha nagu märklaud, millel on tumepunane südamik ja selle ümber kahvatupunased rõngad (multiformne erüteem);
- ebataoline tunne nahas, nagu surin või kihelus (paresteesia);
- tundlikkuse kadu, eriti nahas (hüpesteesia);
- vererohke menstruatsioon (enamik juhte näis olevat kerged ja ajutised).

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teie lapsel tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma lapse arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu, lisades partii numbrit, kui see on saadaval. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Alljärgnev säilitamist, kõlblikkusaega, kasutamist ja käsitlemist puudutav teave on ainult tervishoiutöötajatele.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja sildil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida sügavkülmas temperatuuril $-90\text{ °C}...-60\text{ °C}$.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Vaktsiin tarnitakse külmutatult temperatuuril $-90\text{ °C}...-60\text{ °C}$. Külmutatud vaktsiini võib hoida pärast kättesaamist temperatuuril $-90\text{ °C}...-60\text{ °C}$ või $2\text{ °C}...8\text{ °C}$.

Kui viaale on säilitatud külmutatult temperatuuril $-90\text{ °C}...-60\text{ °C}$, võib vaktsiini 10 viaaliga pakendid lasta üles sulada temperatuuril $2\text{ °C}...8\text{ °C}$ 4 tunni jooksul või üksikud viaalid lasta üles sulada toatemperatuuril (kuni 30 °C) 30 minuti jooksul.

Pärast sügavkülmast väljavõtmist võib avamata viaale hoida ja transportida külmkapis temperatuuril $2\text{ °C}...8\text{ °C}$ kuni 10 nädala jooksul, mitte ületades trükitud kõlblikkusaega (EXP). Välispakendile tuleb märkida uus aegumiskuupäev temperatuuril $2\text{ °C}...8\text{ °C}$. Pärast ülessulamist ei tohi vaktsiini uuesti külmutada.

Avamata viaale võib hoida enne kasutamist kuni 12 tundi temperatuuril $8\text{ °C}...30\text{ °C}$.

Ülessulanud viaale võib käsitseda tavapärase valgustusega tubastes tingimustes.

Pärast lahjendamist võib vaktsiini hoida temperatuuril $2\text{ °C}...30\text{ °C}$ ja kasutada 12 tunni jooksul, see hõlmab kuni 6 tunni pikkust transpordiaega. Kasutamata vaktsiin tuleb hävitada.

Ärge kasutage, kui märkate lahjendatud vaktsiinis nähtavaid osakesi või kui selle värv on muutunud.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 sisaldab

- COVID-19 mRNA vaktsiini (modifitseeritud nukleosiidiga) toimeained on tosinameraan ja famtosinameraan. Pärast lahjendamist sisaldab viaal kümmet 0,2 ml annust, igas 5 mikrogrammi tosinameraani (Original) ja 5 mikrogrammi famtosinameraani (Omicron BA.4-5).
- Teised koostisosad on:
 - ((4-hüdoksübutüül)asaandiüül)bis(heksaan-6,1-diüül)bis(2-heksüüldekanoat) (ALC-0315)
 - 2-[(polüetüleenglükool)-2000]-N,N-ditetradetsüülatssetamiid (ALC-0159)
 - 1,2-distearoüül-sn-glütsero-3-fosfokoliin (DSPC)
 - kolesterool
 - trometamool
 - trometamoolvesinikkloriid
 - sahharoos
 - süstevesi

Kuidas Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 välja näeb ja pakendi sisu

Vaktsiin on valge kuni valkjas dispersioon (pH 6,9...7,9) mitmeannuselises (10 annuse valmistamiseks) 2 ml läbipaistvas viaalis (I tüüpi klaasist), mis on suletud kummist punnkorgi ja kinnitatud alumiiniumümbrisega, millel on eemaldatav oranž plastkate.

Pakendi suurused: 10 viaali või 195 viaali.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Saksamaa
Telefon: +49 6131 9084-0
Faks: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

Tootjad

BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 - 19
55116 Mainz
Saksamaa

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Belgia

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole:

- **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg:** Pfizer S.A./N.V., Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
- **България:** Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон, България, Тел: +359 2 970 4333
- **Česká republika:** Pfizer, spol. s r.o., Tel: +420 283 004 111
- **Danmark:** Pfizer ApS, Tlf: +45 44 201 100
- **Deutschland:** BioNTech Manufacturing GmbH, Tel: +49 6131 90840
- **Eesti:** Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal, Tel: +372 666 7500
- **Ελλάδα:** Pfizer Ελλάς Α.Ε., Τηλ.: +30 210 6785 800
- **España:** Pfizer, S.L., Tel: +34914909900
- **France:** Pfizer, Tél +33 1 58 07 34 40
- **Hrvatska:** Pfizer Croatia d.o.o., Tel: +385 1 3908 777

- **Ireland:** Pfizer Healthcare Ireland, Tel: 1800 633 363 (toll free), +44 (0)1304 616161
- **Ísland:** Icepharma hf, Simi: +354 540 8000
- **Italia:** Pfizer S.r.l., Tel: +39 06 33 18 21
- **Κύπρος:** Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch), Τηλ: +357 22 817690
- **Latvija:** Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā, Tel.: +371 670 35 775
- **Lietuva:** Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje, Tel. +370 52 51 4000
- **Magyarország:** Pfizer Kft, Tel: +36 1 488 3700
- **Malta:** Vivian Corporation Ltd., Tel: +35621 344610
- **Norge:** Pfizer AS, Tlf: +47 67 526 100
- **Nederland:** Pfizer BV, Tel: +31 (0)10 406 43 01
- **Österreich:** Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H, Tel: +43 (0)1 521 15-0
- **Polska:** Pfizer Polska Sp. z o.o., Tel.: +48 22 335 61 00
- **Portugal:** Laboratórios Pfizer, Lda., Tel: +351 21 423 5500
- **România:** Pfizer Romania S.R.L, Tel: +40 (0) 21 207 28 00
- **Slovenija:** Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana, Tel.: +386 (0) 1 52 11 400
- **Slovenská republika:** Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka, Tel: +421 2 3355 5500
- **Suomi/Finland:** Pfizer Oy, Puh/Tel: +358 (0)9 430 040
- **Sverige:** Pfizer AB, Tel: +46 (0)8 550 520 00
- **United Kingdom (Northern Ireland):** Pfizer Limited, Tel: +44 (0) 1304 616161

Infoleht on viimati uuendatud

Kui soovite pakendi infolehte muus keeles, skaneerige koodi mobiilseadmega.



URL: www.comirnatyglobal.com

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Manustage Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 pärast lahjendamist ühe 0,2 ml intramuskulaarse süstena, olenemata sellest, kas vaktsineeritavat on eelnevalt COVID-19 vastu vaktsineeritud või mitte.

Isikutele, keda on eelnevalt COVID-19 vastu vaktsineeritud, tuleb Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 manustada vähemalt 3 kuud pärast COVID-19 vaktsiini viimase annuse saamist.

Täiendavaid annuseid võib manustada isikutele, kellel on raske immuunpuudulikkus.

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Käsitsemisjuhend

Süstedispersiooni steriilsuse tagamiseks peab Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 ettevalmistav tervishoiutöötaja järgima aseptika nõudeid.

- **Veenduge**, et vialil oleks **oranž plastkate** ja ravimi ja ravimi nimetus oleks **Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogrammi)/annuses süstedispersiooni kontsentratsioon** (5...11-aastased lapsed).

- Kui viaalil on muu ravimi nimetus, vt vastava ravimvormi ravimi omaduste kokkuvõtet.
- Kui viaale hoitakse külmutatuna, tuleb need enne kasutamist lasta üles sulada. Külmunud viaalid tuleb ülessulamiseks viia ruumi, mille temperatuur on 2 °C...8 °C; 10 viaaliga pakendi ülessulamine võib võtta 4 tundi. Enne kasutamist tuleb veenduda, et viaalid oleks täielikult üles sulanud.
- Pärast viaalide võtmist temperatuurile 2 °C...8 °C tuleb uuendada karbil olevat kõlblikkusaega.
- Avamata viaale võib **hoida kuni 10 nädalat temperatuuril 2 °C...8 °C**, ületamata trükitud kõlblikkusaega (EXP).
- Teise võimalusena võib üksikuid külmutatud viaale lasta üles sulada 30 minuti jooksul temperatuuril kuni 30 °C.
- Enne kasutamist võib avamata viaale hoida kuni 12 tundi temperatuuril kuni 30 °C. Ülessulanud viaale võib käsitseda tavapärase valgustusega tubastes tingimustes.

Lahjendamine

- Laske ülessulanud dispersiooniga viaalil soojeneda toatemperatuurini ning enne lahjendamist pöörake seda ettevaatlikult 10 korda ümber. Mitte loksutada.
- Enne lahjendamist võib ülessulanud dispersioon sisaldada valgeid või valkjaid läbipaistmatuid amorfseid osakesi.
- Ülessulatatud vaktsiini tuleb lahjendada originaalviaalis **1,3 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega**, kasutades 21 G või peenemat nõela ja järgides aseptika nõudeid.
- Enne nõela väljatõmbamist viaali punnkorgist tasakaalustage rõhk viaalis, tõmmates tühja lahjendussüstlasse 1,3 ml õhku.
- Pöörake viaale lahjendatud dispersiooniga ettevaatlikult 10 korda ümber. Mitte loksutada.
- Lahjendatud vaktsiin peab olema valge kuni valkjas, ilma nähtavate osakesteta dispersioon. Kui lahjendatud vaktsiinis on nähtavaid osakesi või kui selle värv on muutunud, ei tohi seda kasutada.
- Pärast lahjendamist tuleb viaalidele märkida õige **hävitamise kuupäev ja kellaaeg**.
- **Pärast lahjendamist** hoida temperatuuril 2 °C...30 °C ja kasutada **12 tunni** jooksul.
- Lahjendatud dispersiooni ei tohi lasta külmuda ja seda ei tohi loksutada. Kui hoiate lahjendatud dispersiooni külmkapis, laske sellel enne kasutamist toatemperatuurini soojeneda.

0,2 ml annuste ettevalmistamine

- Pärast lahjendamist sisaldab viaal 2,6 ml ning sellest saab välja tõmmata kümme 0,2 ml annust.
- Järgides aseptika nõudeid puhastage viaali punnkork ühekordse antiseptilise tampooniga.
- Tõmmake viaalist 0,2 ml Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 lastele vanuses 5...11 aastat. Kümne annuse väljatõmbamiseks ühest viaalist tuleb kasutada **väikese tühimahuga süstlaid ja/või nõelu**. Süstla ja nõela kombinatsiooni tühimaht ei tohi olla suurem kui 35 mikrolitrit. Standardsete süstalde ja nõelte kasutamise korral ei pruugi ühes viaalis olla kümnenda annuse väljatõmbamiseks piisavalt vaktsiini.
- Üks vaktsiiniannus peab olema 0,2 ml.
- Kui viaali jäänud vaktsiinist ei piisa täielikuks 0,2 ml annuseks, tuleb viaal ja järelejäänud vaktsiin hävitada.
- Hävitage kasutamata vaktsiin 12 tunni möödumisel pärast lahjendamist.

Hävitamine

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogrammi)/annuses süstedispersioon 5...11-aastased lapsed COVID-19 mRNA vaktsiin tosinameraan/famtosinameraan

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne, kui teie lapsele vaktsiini manustatakse, lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teie lapsele vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma lapse arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Kui teie lapsel tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma lapse arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne, kui teie laps saab Comirnaty Original/Omicron BA.4-5
3. Kuidas Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 ja milleks seda kasutatakse

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 on vaktsiin, mida kasutatakse SARS-CoV-2 poolt põhjustatud COVID-19 ennetamiseks. Seda manustatakse 5...11-aastastele lastele.

Vaktsiini toimel hakkab immuunsüsteem (keha loomulik kaitsemehhanism) tootma antikehi ja vererakke, mis avaldavad viirusele vastutoimet, kaitstes seega COVID-19 eest.

Kuna Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 ei sisalda immuunsuse tekitamiseks viirust, ei saa teie laps selle kaudu COVID-19.

Vaktsiini kasutamine peab toimuma kooskõlas ametlike juhenditega.

2. Mida on vaja teada enne, kui teie laps saab Comirnaty Original/Omicron BA.4-5

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 ei tohi manustada

- kui teie laps on toimeaine või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne vaktsiini saamist pidage nõu oma lapse arsti, apteekri või meditsiiniõega, kui:

- teie lapsel on pärast mis tahes muude vaktsiinide manustamist või pärast selle vaktsiini eelmist manustamiskorda tekkinud raske allergiline reaktsioon või hingamisraskused;
- teie laps tunneb end vaktsineerimisprotseduuri tõttu närvilisena või on kunagi pärast mis tahes süstlanõelatorget minestanud;
- teie lapsel on kõrge palavikuga raske haigus või infektsioon. Kerge palaviku või ülemiste hingamisteede nakkuse, nt külmetushaiguse korral võite oma last siiski lasta vaktsineerida;

- teie lapsel on veritsusprobleemid või kui nahale tekivad kergesti sinised laigud või kui ta kasutab verehüübimist pärssivaid ravimeid;
- teie lapsel on nõrgenenud immuunsüsteem, nt sellise haiguse nagu HIV-nakkuse tõttu, või kui ta võtab ravimeid, nt kortikosteroide, mis mõjutavad tema immuunsüsteemi.

Pärast vaksineerimist Comirnaty'ga esineb müokardiidi (südamelihase põletik) ja perikardiidi (südamepauna põletik) suurenenud risk (vt lõik 4). Need seisundid võivad tekkida juba mõne päeva jooksul pärast vaksineerimist ja on peamiselt esinenud 14 päeva jooksul. Neid on täheldatud sagedamini pärast teist vaksineerimist ja sagedamini noorematel meestel. Lastel vanuses 5...11 aastat näib müokardiidi ja perikardiidi tekkerisk olevat väiksem kui 12...17-aastastel. Enamik müokardiidi ja perikardiidi juhte paraneb. Mõnedel juhtudel oli vajalik intensiivravi ning on esinenud surmaga lõppenud juhte. Pärast vaksineerimist peate olema valvsad müokardiidi ja perikardiidi nähtude suhtes (nt raskendatud hingamine, südamepekslemine ja rindkerevalu) ning nende ilmnemisel pöörduma otsekohe arsti poole.

Nagu kõigi vaktsiinide puhul, ei pruugi ka Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 kõiki vaksineerituid täielikult kaitsta ning kaitse kestus ei ole teada.

Immuunpuudulikkusega lastel võib Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 olla vähem efektiivne. Kui teie lapsel on immuunpuudulikkus, võidakse talle manustada Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 täiendavaid annuseid. Neil juhtudel tuleb COVID-19 vältimiseks jätkata füüsiliste ettevaatusabinõude rakendamist. Lisaks peavad teie lapse lähikontaktid olema asjakohaselt vaksineeritud. Sobivate individuaalsete soovitude osas pidage nõu oma lapse arstiga.

Lapsed

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogrammi)/annuses süstedispersiooni ei soovitata kasutada alla 5 aasta vanustel lastel.

Kuuekuustele ja vanematele imikutele ning kuni 4-aastastele lastele on saadaval lastele mõeldud ravimvormid. Üksikasjad leiate teiste ravimvormide pakendi infolehest.

Vaktsiini ei soovitata kasutada alla 6 kuu vanustel imikutel.

Muud ravimid ja Comirnaty Original/Omicron BA.4-5

Teatage oma lapse arstile või apteekrile, kui teie laps kasutab või olete hiljuti kasutanud või kavatseb kasutada mis tahes muid ravimeid või kui talle on hiljuti manustatud mõnda muud vaktsiini.

Rasedus ja imetamine

Kui teie laps on rase, pidage enne, kui teie laps saab seda vaktsiini, nõu oma lapse arsti, meditsiiniõe või apteekriga.

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 kasutamise kohta raseduse ajal andmed veel puuduvad. Samas, suur hulk andmeid rasedatelt, keda vaksineeriti teisel ja kolmandal trimestril algselt heakskiidetud Comirnaty vaktsiiniga, ei ole näidanud negatiivset toimet rasedusele ega vastsündinud lapsele. Ehkki teave toime kohta rasedusele või vastsündinule pärast vaksineerimist esimesel trimestril on piiratud, ei ole raseduse katkemise ohus muutusi täheldatud. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 võib kasutada raseduse ajal.

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 kasutamise kohta imetamise ajal andmed veel puuduvad. Samas, toimet rinnaga toidetavale vastsündinule/imikule ei ole oodata. Andmed rinnaga toitvate naiste kohta pärast algselt heakskiidetud Comirnaty vaktsiiniga vaksineerimist ei ole näidanud kõrvaltoimete riski rinnaga toidetavatele vastsündinutele/imikutele. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 võib kasutada rinnaga toitmise ajal.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Mõned lõigus 4 „Võimalikud kõrvaltoimed” mainitud vaksineerimise kõrvaltoimed võivad ajutiselt mõjutada teie lapse masinate käsitlemise või näiteks jalgrattasõidu võimet. Enne, kui teie laps jätkab täit tähelepanu nõudvate tegevustega, oodake, kuni need mõjud on kadunud.

3. Kuidas Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 manustatakse

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 süstitakse 0,3 ml teie lapse õlavarrelihasesse.

Teie laps saab 1 süste, olenemata sellest, kas teda on eelnevalt COVID-19 vastu vaksineeritud või mitte.

Kui teie last on eelnevalt COVID-19 vastu vaksineeritud, ei tohi teie lapsele Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 manustada enne, kui on möödunud vähemalt 3 kuud viimase annuse saamisest.

Kui teie lapsel on immuunpuudulikkus, võidakse talle manustada Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 täiendavaid annuseid.

Kui teil on lisaküsimusi Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 kasutamise kohta, pidage nõu oma lapse arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik vaktsiinid, võib Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed: võivad esineda enam kui ühel inimesel 10-st

- valu ja turse süstekohas;
- väsimus, peavalu;
- lihasevalu, liigesevalu;
- külmavärinad, palavik;
- kõhulahtisus.

Sageli esinevad kõrvaltoimed: võivad esineda kuni ühel inimesel 10-st

- iiveldus, oksendamine;
- punetus süstekohas (väga sage lastel vanuses 5...11 aastat);
- lümfisõlmede suurenemine (sagedamini täheldatud pärast tõhustusannust).

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed: võivad esineda kuni ühel inimesel 100-st

- halb enesetunne, nõrkustunne või energiapuudus/unisus;
- valu käsivarres;
- unetus;
- sügelus süstekohas;
- allergilised reaktsioonid, nagu lööve või sügelus;
- söögiisu vähenemine;
- pearinglus;
- liighigistamine, öine higistamine.

Harva esinevad kõrvaltoimed: võivad esineda kuni ühel inimesel 1000-st

- ajutine ühepoolne näonärvihalvatus;
- allergilised reaktsioonid, nagu nõgestõbi või näo turse.

Väga harva esinevad kõrvaltoimed: võivad esineda kuni ühel inimesel 10 000-st

- südamelihasepõletik (müokardiit) või südamepauna põletik (perikardiit), mis võib põhjustada raskendatud hingamist, südamepekslemist ja rindkerevalu.

Teadmata: (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- raske allergiline reaktsioon;
- vaksineeritud jäseme ulatuslik turse;
- näo turse (näo turse võib esineda patsientidel, kes on näopiirkonda saanud dermatoloogilisi täitesüste);
- nahareaktsioon, mis põhjustab punaseid täppe või laike nahal ja võib välja näha nagu märklaud, millel on tumepunane südamik ja selle ümber kahvatupunased rõngad (multiformne erüteem);
- ebatavaline tunne nahas, nagu surin või kihelus (paresteesia);
- tundlikkuse kadu, eriti nahas (hüpesteesia);
- vererohke menstruatsioon (enamik juhte näis olevat kerged ja ajutised).

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teie lapsel tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma lapse arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu, lisades partii numbri, kui see on saadaval. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Alljärgnev säilitamist, kõlblikkusaega, kasutamist ja käsitsemist puudutav teave on ainult tervishoiutöötajatele.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja sildil pärast „EXP“.
Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida sügavkülmas temperatuuril $-90\text{ °C} \dots -60\text{ °C}$.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Vaktsiin tarnitakse külmutatult temperatuuril $-90\text{ °C} \dots -60\text{ °C}$. Külmutatud vaktsiini võib hoida pärast kättesaamist temperatuuril $-90\text{ °C} \dots -60\text{ °C}$ või $2\text{ °C} \dots 8\text{ °C}$.

Üheannuselised viaalid: kui üheannuselisi viaale on säilitatud külmutatult temperatuuril $-90\text{ °C} \dots -60\text{ °C}$, võib vaktsiini 10 viaaliga pakendid lasta üles sulada temperatuuril $2\text{ °C} \dots 8\text{ °C}$ 2 tunni jooksul või üksikud viaalid lasta üles sulada toatemperatuuril (kuni 30 °C) kuni 30 minutit.

Mitmeannuselised viaalid: kui viaale on säilitatud külmutatult temperatuuril $-90\text{ °C} \dots -60\text{ °C}$, võib vaktsiini 10 viaaliga pakendid lasta üles sulada temperatuuril $2\text{ °C} \dots 8\text{ °C}$ 6 tunni jooksul või üksikud viaalid lasta üles sulada toatemperatuuril (kuni 30 °C) 30 minuti jooksul.

Ülessulanud viaalid: pärast sügavkülmast väljavõtmist võib avamata viaale hoida ja transportida külmkapis temperatuuril $2\text{ °C} \dots 8\text{ °C}$ kuni 10 nädala jooksul, mitte ületades trükitud kõlblikkusaega (EXP). Välispakendile tuleb märkida uus aegumiskuupäev temperatuuril $2\text{ °C} \dots 8\text{ °C}$. Pärast ülessulamist ei tohi vaktsiini uuesti külmutada.

Avamata viaale võib hoida enne kasutamist kuni 12 tundi temperatuuril $8\text{ °C} \dots 30\text{ °C}$.

Ülessulanud viaale võib käsitseda tavapärase valgustusega tubastes tingimustes.

Avatud viaalid: pärast korgi esmakordset läbistamist võib vaktsiini hoida temperatuuril 2 °C...30 °C ja kasutada 12 tunni jooksul, see hõlmab kuni 6 tunni pikkust transpordiaega. Kasutamata vaktsiin tuleb hävitada.

Ärge kasutage, kui märkate vaktsiinis nähtavaid osakesi või kui selle värv on muutunud.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 sisaldab

- COVID-19 mRNA vaktsiini (modifitseeritud nukleosiidiga) toimeained on tosinameraan ja famtosinameraan.
 - Üheannuseline viaal sisaldab ühte 0,3 ml annust, milles on 5 mikrogrammi tosinameraani (Original) ja 5 mikrogrammi famtosinameraani (Omicron BA.4-5).
 - Mitmeannuseline viaal sisaldab kuut 0,3 ml annust, igas 5 mikrogrammi tosinameraani (Original) ja 5 mikrogrammi famtosinameraani (Omicron BA.4-5).
- Teised koostisosad on:
 - ((4-hüdroksübutüül)asaandiüül)bis(heksaan-6,1-diiül)bis(2-heksüüldekanoat) (ALC-0315)
 - 2-[(polüetüleenglükool)-2000]-N,N-ditetradesüülatsietamiid (ALC-0159)
 - 1,2-distearoüül-sn-glütsero-3-fosfokoliin (DSPC)
 - kolesterool
 - trometamool
 - trometamoolvesinikkloriid
 - sahharoos
 - süstevesi

Kuidas Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 välja näeb ja pakendi sisu

Vaktsiin on selge kuni kergelt pärlelav dispersioon (pH 6,9...7,9), mis tarnitakse:

- üheannuselises (1 annuse valmistamiseks) 2 ml läbipaistvas viaalis (I tüüpi klaasist), mis on suletud kummist punnkorgiga ja kinnitatud alumiiniumümbrisega, millel on eemaldatav sinine plastkate, või
- mitmeannuselises (6 annuse valmistamiseks) 2 ml läbipaistvas viaalis (I tüüpi klaasist), mis on suletud kummist punnkorgiga ja kinnitatud alumiiniumümbrisega, millel on eemaldatav sinine plastkate.

Üheannuseliste viaalide pakendi suurus: 10 viaali

Mitmeannuseliste viaalide pakendi suurus: 10 viaali

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

BioNTech Manufacturing GmbH

An der Goldgrube 12

55131 Mainz

Saksamaa

Telefon: +49 6131 9084-0

Faks: +49 6131 9084-2121

service@biontech.de

Tootjad

BioNTech Manufacturing GmbH

Kupferbergterrasse 17 - 19

55116 Mainz

Saksamaa

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Belgia

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

- **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg:** Pfizer S.A./N.V., Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
- **България:** Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон, България, Тел: +359 2 970 4333
- **Česká republika:** Pfizer, spol. s r.o., Tel: +420 283 004 111
- **Danmark:** Pfizer ApS, Tlf: +45 44 201 100
- **Deutschland:** BioNTech Manufacturing GmbH, Tel: +49 6131 90840
- **Eesti:** Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal, Tel: +372 666 7500
- **Ελλάδα:** Pfizer Ελλάς Α.Ε., Τηλ.: +30 210 6785 800
- **España:** Pfizer, S.L., Tel: +34914909900
- **France:** Pfizer, Tél +33 1 58 07 34 40
- **Hrvatska:** Pfizer Croatia d.o.o., Tel: +385 1 3908 777
- **Ireland:** Pfizer Healthcare Ireland, Tel: 1800 633 363 (toll free), +44 (0)1304 616161
- **Ísland:** Icepharma hf, Simi: +354 540 8000
- **Italia:** Pfizer S.r.l., Tel: +39 06 33 18 21
- **Κύπρος:** Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch), Τηλ: +357 22 817690
- **Latvija:** Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā, Tel.: +371 670 35 775
- **Lietuva:** Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje, Tel. +370 52 51 4000
- **Magyarország:** Pfizer Kft, Tel: +36 1 488 3700
- **Malta:** Vivian Corporation Ltd., Tel: +35621 344610
- **Norge:** Pfizer AS, Tlf: +47 67 526 100
- **Nederland:** Pfizer BV, Tel: +31 (0)10 406 43 01
- **Österreich:** Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H, Tel: +43 (0)1 521 15-0
- **Polska:** Pfizer Polska Sp. z o.o., Tel.: +48 22 335 61 00
- **Portugal:** Laboratórios Pfizer, Lda., Tel: +351 21 423 5500
- **România:** Pfizer Romania S.R.L, Tel: +40 (0) 21 207 28 00
- **Slovenija:** Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana, Tel.: +386 (0) 1 52 11 400
- **Slovenská republika:** Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka, Tel: +421 2 3355 5500
- **Suomi/Finland:** Pfizer Oy, Puh/Tel: +358 (0)9 430 040
- **Sverige:** Pfizer AB, Tel: +46 (0)8 550 520 00
- **United Kingdom (Northern Ireland):** Pfizer Limited, Tel: +44 (0) 1304 616161

Infoleht on viimati uuendatud

Kui soovite pakendi infolehte muus keeles, skaneerige koodi mobiilseadmega.



URL: www.comirnatyglobal.com

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Manustage Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 ühe 0,3 ml intramuskulaarse süstena, olenemata sellest, kas vaktsineeritavat on eelnevalt COVID-19 vastu vaktsineeritud või mitte.

Isikutele, keda on eelnevalt COVID-19 vastu vaktsineeritud, tuleb Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 manustada vähemalt 3 kuud pärast COVID-19 vaktsiini viimase annuse saamist.

Täiendavaid annuseid võib manustada isikutele, kellel on raske immuunpuudulikkus.

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Kasutamiseelse käsitsemise juhend

Süstedispersiooni steriilsuse tagamiseks peab Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 ettevalmistav tervishoiutöötaja järgima aseptika nõudeid.

- **Veenduge**, et viaalil oleks **sinine plastkate** ja ravimi ja ravimi nimetus oleks **Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogrammi)/annuses süstedispersiooni** (5...11-aastased lapsed).
- Kui viaalil on muu ravimi nimetus, vt vastava ravimvormi ravimi omaduste kokkuvõtet.
- Kui viaale hoitakse külmutatuna, tuleb need enne kasutamist lasta üles sulada. Külmunud viaalid tuleb ülessulamiseks viia ruumi, mille temperatuur on 2 °C...8 °C. Enne kasutamist tuleb veenduda, et viaalid oleks täielikult üles sulanud.
 - Üheannuselised viaalid: 10 viaaliga üheannuseliste viaalide pakendi ülessulamine võib võtta 2 tundi.
 - Mitmeannuselised viaalid: 10 viaaliga üheannuseliste viaalide pakendi ülessulamine võib võtta 6 tundi.
- Pärast viaalide võtmist temperatuurile 2 °C...8 °C tuleb uuendada karbil olevat kõlblikkusaega.
- Avamata viaale võib **hoida kuni 10 nädalat temperatuuril 2 °C...8 °C**, ületamata trükitud kõlblikkusaega (EXP).
- Teise võimalusena võib üksikuid külmutatud viaale lasta üles sulada 30 minuti jooksul temperatuuril kuni 30 °C.
- Enne kasutamist võib avamata viaale hoida kuni 12 tundi temperatuuril kuni 30 °C. Ülessulanud viaale võib käsitseda tavapärase valgustusega tubastes tingimustes.

0,3 ml annuste ettevalmistamine

- Segamiseks pöörake viaale enne kasutamist ettevaatlikult 10 korda ümber. Mitte loksutada.
- Enne segamist võib ülessulanud dispersioon sisaldada valgeid kuni valkjaid läbipaistmatuid amorfseid osakesi.
- Pärast segamist peab vaktsiin olema selge kuni kergelt pärlendav, ilma nähtavate osakesteta dispersioon. Kui vaktsiinis on nähtavaid osakesi või kui selle värv on muutunud, ei tohi seda kasutada.
- Kontrollige, kas viaal on üheannuseline või mitmeannuseline ja järgige vastavaid alltoodud kasutusjuhiseid:
 - Üheannuselised viaalid
 - Tõmmake viaalist üks 0,3 ml annus vaktsiini.
 - Hävitage viaal ja järelejäänud vaktsiin.
 - Mitmeannuselised viaalid
 - Mitmeannuselised viaalid sisaldavad kuut 0,3 ml annust.
 - Järgides aseptika nõudeid puhastage viaali punnkork ühekordse antiseptilise tamponiga.
 - Tõmmake viaalist 0,3 ml Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 lastele vanuses 5...11 aastat.

Kuue annuse väljatõmbamiseks ühest viaalist tuleb kasutada **väikese tühimahuga süstlaid ja/või nõelu**. Süstla ja nõela kombinatsiooni tühimaht ei tohi olla suurem kui 35 mikrolitrit.

Standardsete süstalde ja nõelte kasutamise korral ei pruugi ühes viaalis olla kuuenda annuse väljatõmbamiseks piisavalt vaktsiini.

- Üks vaktsiiniannus peab olema 0,3 ml.
- Kui viaali jäänud vaktsiinist ei piisa täielikuks 0,3 ml annuseks, tuleb viaal ja järelejäänud vaktsiin hävitada.
- Märkige viaalile õige kuupäev/kellaeg. Hävitage kasutamata vaktsiin 12 tunni möödumisel pärast esmast läbistamist.

Hävitamine

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mikrogrammi)/annuses süstedispersiooni kontsentraat

Imikud ja lapsed vanuses 6 kuud kuni 4 aastat

COVID-19 mRNA vaktsiin
tosinameraan/famtosinameraan

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teie lapsel. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne, kui teie lapsele vaktsiini manustatakse, lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teie lapsele vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma lapse arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Kui teie lapsel tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma lapse arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne, kui teie laps saab Comirnaty Original/Omicron BA.4-5
3. Kuidas Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 ja milleks seda kasutatakse

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 on vaktsiin, mida kasutatakse SARS-CoV-2 poolt põhjustatud COVID-19 ennetamiseks. Seda manustatakse imikutele ja lastele vanuses 6 kuud kuni 4 aastat.

Vaktsiini toimel hakkab immuunsüsteem (keha loomulik kaitsemehhanism) tootma antikehi ja vererakke, mis avaldavad viirusele vastutoimet, kaitstes seega COVID-19 eest.

Kuna Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 ei sisalda immuunsuse tekitamiseks viirust, ei saa teie laps selle kaudu COVID-19.

Vaktsiini kasutamine peab toimuma kooskõlas ametlike juhenditega.

2. Mida on vaja teada enne, kui teie laps saab Comirnaty Original/Omicron BA.4-5

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 ei tohi manustada

- kui teie laps on toimeaine või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne, kui teie laps saab vaktsiini, pidage nõu oma lapse arsti, apteekri või meditsiiniõega, kui:

- teie lapsel on pärast mis tahes muude vaktsiinide manustamist või pärast selle vaktsiini eelmist manustamiskorda tekkinud raske allergiline reaktsioon või hingamisraskused;
- teie laps tunneb end vaktsineerimisprotseduuri tõttu närvilisena või on kunagi pärast mis tahes süstlanõelatorget minestanud;
- teie lapsel on kõrge palavikuga raske haigus või infektsioon. Kerge palaviku või ülemiste

- hingamisteede nakkuse, nt külmetushaiguse korral võite siiski lasta last vaksineerida;
- teie lapsel on veritsusprobleemid või kui nahale tekivad kergesti sinised laigud või kui ta kasutab verehüübimist pärssivaid ravimeid;
- teie lapsel on nõrgenenud immuunsüsteem, nt sellise haiguse nagu HIV-nakkuse tõttu, või kui ta võtab ravimeid, nt kortikosteroide, mis mõjutavad immuunsüsteemi.

Pärast vaksineerimist Comirnaty'ga esineb müokardiidi (südamelihase põletik) ja perikardiidi (südamepauna põletik) suurenenud risk (vt lõik 4). Need seisundid võivad tekkida juba mõne päeva jooksul pärast vaksineerimist ja on peamiselt esinenud 14 päeva jooksul. Neid on täheldatud sagedamini pärast teist vaksineerimist ja sagedamini noorematel meestel. Lastel vanuses 5...11 aastat näib müokardiidi ja perikardiidi tekkerisk olevat väiksem kui 12...17-aastastel. Enamik müokardiidi ja perikardiidi juhte paraneb. Mõnedel juhtudel oli vajalik intensiivravi ning on esinenud surmaga lõppenud juhte. Pärast vaksineerimist peate olema valvsad müokardiidi ja perikardiidi nähtude suhtes (nt raskendatud hingamine, südamepekslemine ja rindkerevalu) ning nende ilmnemisel pöörduma otsekohe arsti poole.

Nagu kõigi vaktsiinide puhul, ei pruugi ka Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 kõiki vaksineerituid täielikult kaitsta ning kaitse kestus ei ole teada.

Immuunpuudulikkusega lastel võib Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 olla vähem efektiivne. Kui teie lapsel on immuunpuudulikkus, võidakse talle manustada Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 täiendavaid annuseid. Neil juhtudel tuleb COVID-19 vältimiseks jätkata füüsiliste ettevaatusabinõude rakendamist. Lisaks peavad teie lapse lähikontaktid olema asjakohaselt vaksineeritud. Sobivate individuaalsete soovitusete osas pidage nõu oma lapse arstiga.

Lapsed

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mikrogrammi)/annuses süstedispersiooni kontsentrati ei soovitata kasutada lastel vanuses 5...11 aastat.

Lastele vanuses 5...11 aastat on saadaval lastele mõeldud ravimvormid. Üksikasjad leiate teiste ravimvormide pakendi infolehest.

Vaktsiini ei soovitata kasutada alla 6 kuu vanustel imikutel.

Muud ravimid ja Comirnaty Original/Omicron BA.4-5

Teatage oma lapse arstile või apteekrile, kui teie laps kasutab või on hiljuti kasutanud või kavatses kasutada mis tahes muid ravimeid või kui talle on hiljuti manustatud mõnda muud vaktsiini.

Rasedus ja imetamine

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mikrogrammi)/annuses süstedispersiooni kontsentrati ei ole näidustatud üle 5 aasta vanustele isikutele.

Üksikasjad kasutamise kohta üle 5 aasta vanustel isikutel leiate teiste ravimvormide pakendi infolehest.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Mõned lõigus 4 „Võimalikud kõrvaltoimed” mainitud vaksineerimise kõrvaltoimed võivad ajutiselt mõjutada teie lapse masinate käsitlemist või näiteks jalgrattasõidu võimet. Enne, kui teie laps jätkab täit tähelepanu nõudvate tegevustega, oodake, kuni need mõjud on kadunud.

3. Kuidas Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 manustatakse

Kui teie imik on 6...< 12-kuune, manustatakse Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 pärast lahjendamist 0,2 ml süstena reielihasesse. Kui teie imik või laps on 1-aastane või vanem, manustatakse Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 pärast lahjendamist 0,2 ml süstena reie- või õlavarelihasesse.

Kui teie laps ei ole COVID-19 esmast vaksineerimiskeemi läbinud ega varem COVID-19 viirusesse nakatunud, saab teie laps maksimaalselt 3 süstet (esmaseks vaksineerimisskeemiks nõutavate annuste koguarv).

Esmase vaksineerimisskeemi lõpuleviimiseks on soovitatav saada teine annus 3 nädalat pärast esimese annuse saamist, millele järgneb kolmas annus vähemalt 8 nädalat pärast teist annust.

Kui teie laps on eelnevalt COVID-19 esmase vaksineerimiskeemi läbinud või COVID-19 põdenud, saab teie laps ühe süste. Kui teie last on eelnevalt COVID-19 vastu vaksineeritud, ei tohi teie lapsele Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 manustada enne, kui on möödunud vähemalt 3 kuud viimase annuse saamisest.

Kui teie laps saab esmase vaksineerimisskeemi erinevate annuste vahel 5-aastaseks, tuleb esmane vaksineerimisskeem lõpetada sama 3-mikrogrammise annusega.

Kui teie lapsel on immuunpuudulikkus, võidakse talle manustada Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 täiendavaid annuseid.

Asendatavus

Teie laps võib esmaseks vaksineerimisskeemiks saada kas Comirnaty't või Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (või mõlema kombinatsiooni). Teie lapsele ei tohi manustada rohkem kui esmaseks vaksineerimiseks nõutav arv annuseid. Teie lapsele võib esmase vaksineerimisskeemi manustada ainult üks kord.

Kui teil on lisaküsimusi Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 kasutamise kohta, pidage nõu oma lapse arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik vaktsiinid, võib Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed: võivad esineda enam kui ühel inimesel 10-st

- ärritus (6 kuud kuni < 2 aastat);
- valu/tundlikkus, turse süstekohas;
- väsimus, peavalu;
- uimasus (6 kuud kuni < 2 aastat);
- lihasevalu, liigesevalu;
- külmavärinad, palavik;
- kõhulahtisus.

Sageli esinevad kõrvaltoimed: võivad esineda kuni ühel inimesel 10-st

- iiveldus, oksendamine;
- punetus süstekohas (väga sage lastel vanuses 6 kuud kuni 11 aastat);
- lümfisõlmede suurenemine (sagedamini täheldatud pärast tõhustusannust).

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed: võivad esineda kuni ühel inimesel 100-st

- halb enesetunne, nõrkustunne või energiapuudus/unisus;
- valu käsivarres;
- unetus;
- sügelus süstekohas;
- allergilised reaktsioonid, nagu lööve (sage lastel vanuses 6 kuud kuni < 2 aastat) või sügelus;
- söögiisu vähenemine (väga sage lastel vanuses 6 kuud kuni < 2 aastat);
- pearinglus;
- liighigistamine, öine higistamine.

Harva esinevad kõrvaltoimed: võivad esineda kuni ühel inimesel 1000-st

- ajutine ühepoolne näonärvihalvatus;
- allergilised reaktsioonid, nagu nõgestõbi või näo turse.

Väga harva esinevad kõrvaltoimed: võivad esineda kuni ühel inimesel 10 000-st

- südamelihasepõletik (müokardiit) või südamepauna põletik (perikardiit), mis võib põhjustada raskendatud hingamist, südamepekslemist ja rindkerevalu.

Teadmata: (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- raske allergiline reaktsioon;
- vaktsineeritud jäsene ulatuslik turse;
- näo turse (näo turse võib esineda patsientidel, kes on näopiirkonda saanud dermatoloogilisi täitesüste);
- nahareaktsioon, mis põhjustab punaseid täppe või laike nahal ja võib välja näha nagu märklaud, millel on tumepunane südamik ja selle ümber kahvatupunased rõngad (multiformne erüteem);
- ebataoline tunne nahas, nagu surin või kihelus (paresteesia);
- tundlikkuse kadu, eriti nahas (hüpesteesia);
- vererohke menstruatsioon (enamik juhte näis olevat kerged ja ajutised).

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teie lapsel tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma lapse arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu, lisades partii numbri, kui see on saadaval. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Alljärgnev säilitamist, kõlblikkusaega, kasutamist ja käsitsemist puudutav teave on ainult tervishoiutöötajatele.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja sildil pärast „EXP“.
Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida sügavkülmas temperatuuril $-90\text{ °C}...-60\text{ °C}$.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Vaktsiin tarnitakse külmutatult temperatuuril $-90\text{ °C}...-60\text{ °C}$. Külmutatud vaktsiini võib hoida pärast kättesaamist temperatuuril $-90\text{ °C}...-60\text{ °C}$ või $2\text{ °C}...8\text{ °C}$.

Kui viaale on säilitatud külmutatult temperatuuril $-90\text{ °C}...-60\text{ °C}$, võib vaktsiini 10 viaaliga pakendid lasta üles sulada temperatuuril $2\text{ °C}...8\text{ °C}$ 2 tunni jooksul või üksikud viaalid lasta üles sulada toatemperatuuril (kuni 30 °C) 30 minuti jooksul.

Pärast sügavkülmast väljavõtmist võib avamata viaale hoida ja transportida külmkapis temperatuuril $2\text{ °C}...8\text{ °C}$ kuni 10 nädala jooksul, mitte ületades trükitud kõlblikkusaega (EXP). Välispakendile tuleb märkida uus aegumiskuupäev temperatuuril $2\text{ °C}...8\text{ °C}$. Pärast ülessulamist ei tohi vaktsiini uuesti külmutada.

Avamata viaale võib hoida enne kasutamist kuni 12 tundi temperatuuril $8\text{ °C}...30\text{ °C}$.

Ülessulanud viaale võib käsitseda tavapärase valgustusega tubastes tingimustes.

Pärast lahjendamist võib vaktsiini hoida temperatuuril 2 °C...30 °C ja kasutada 12 tunni jooksul, see hõlmab kuni 6 tunni pikkust transpordiaega. Kasutamata vaktsiin tuleb hävitada.

Ärge kasutage, kui märkate lahjendatud vaktsiinis nähtavaid osakesi või kui selle värv on muutunud.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 sisaldab

- COVID-19 mRNA vaktsiini (modifitseeritud nukleosiidiga) toimeained on tosinameraan ja famtosinameraan. Pärast lahjendamist sisaldab viaal kümnet 0,2 ml annust, igas 1,5 mikrogrammi tosinameraani (Original) ja 1,5 mikrogrammi famtosinameraani (Omicron BA.4-5).
- Teised koostisosad on:
 - ((4-hüdrosübutüül)asaandiüül)bis(heksaan-6,1-düül)bis(2-heksüüldekanooat) (ALC-0315)
 - 2-[(polüetüleenglükool)-2000]-N,N-ditetradetsüülatssetamiid (ALC-0159)
 - 1,2-distearoüül-sn-glütsero-3-fosfokoliin (DSPC)
 - kolesterool
 - trometamool
 - trometamoolvesinikkloriid
 - sahharoos
 - süstevesi

Kuidas Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 välja näeb ja pakendi sisu

Vaktsiin on valge kuni valkjas dispersioon (pH 6,9...7,9) mitmeannuselises (10 annuse valmistamiseks) 2 ml läbipaistvas viaalis (I tüüpi klaasist), mis on suletud kummist punnkorgi ja kinnitatud alumiiniumümbrisega, millel on eemaldatav pruun plastkate.

Pakendi suurus: 10 viaali.

Müügiloa hoidja

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Saksamaa
Telefon: +49 6131 9084-0
Faks: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

Tootjad

BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 - 19
55116 Mainz
Saksamaa

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Belgia

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

- **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg:** Pfizer S.A./N.V., Tél/Tel: +32 (0)2 554 62

- **Bulgaria:** Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон, България, Тел: +359 2 970 4333
- **Česká republika:** Pfizer, spol. s r.o., Tel: +420 283 004 111
- **Danmark:** Pfizer ApS, Tlf: +45 44 201 100
- **Deutschland:** BioNTech Manufacturing GmbH, Tel: +49 6131 90840
- **Eesti:** Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal, Tel: +372 666 7500
- **Ελλάδα:** Pfizer Ελλάς Α.Ε., Τηλ.: +30 210 6785 800
- **España:** Pfizer, S.L., Tel: +34914909900
- **France:** Pfizer, Tél +33 1 58 07 34 40
- **Hrvatska:** Pfizer Croatia d.o.o., Tel: +385 1 3908 777
- **Ireland:** Pfizer Healthcare Ireland, Tel: 1800 633 363 (toll free), +44 (0)1304 616161
- **Ísland:** Icepharma hf, Simi: +354 540 8000
- **Italia:** Pfizer S.r.l., Tel: +39 06 33 18 21
- **Κύπρος:** Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch), Τηλ: +357 22 817690
- **Latvija:** Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā, Tel.: +371 670 35 775
- **Lietuva:** Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje, Tel. +370 52 51 4000
- **Magyarország:** Pfizer Kft, Tel: +36 1 488 3700
- **Malta:** Vivian Corporation Ltd., Tel: +35621 344610
- **Norge:** Pfizer AS, Tlf: +47 67 526 100
- **Nederland:** Pfizer BV, Tel: +31 (0)10 406 43 01
- **Österreich:** Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H, Tel: +43 (0)1 521 15-0
- **Polska:** Pfizer Polska Sp. z o.o., Tel.: +48 22 335 61 00
- **Portugal:** Laboratórios Pfizer, Lda., Tel: +351 21 423 5500
- **România:** Pfizer Romania S.R.L, Tel: +40 (0) 21 207 28 00
- **Slovenija:** Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana, Tel.: +386 (0) 1 52 11 400
- **Slovenská republika:** Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka, Tel: +421 2 3355 5500
- **Suomi/Finland:** Pfizer Oy, Puh/Tel: +358 (0)9 430 040
- **Sverige:** Pfizer AB, Tel: +46 (0)8 550 520 00
- **United Kingdom (Northern Ireland):** Pfizer Limited, Tel: +44 (0) 1304 616161

Infoleht on viimati uuendatud

Kui soovite pakendi infolehte muus keeles, skaneerige koodi mobiilseadmega.



URL: www.comirnatyglobal.com

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Kui laps ei ole COVID-19 esmast vaksineerimiskeemi läbinud ega varem SARS-CoV-2 viirusesse nakatunud, manustage Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 esmase vaksineerimisskeemina pärast lahjendamist kuni 3 intramuskulaarse süstena (esmaseks vaksineerimisskeemiks nõutavate annuste koguarv) (kõik süsted 0,2 ml). Esmase vaksineerimisskeemi lõpuleviimiseks tuleb manustada teine annus vaktsiini 3 nädalat pärast esimest annust ja kolmas annus vähemalt 8 nädalat pärast teist annust.

Kui laps on eelnevalt COVID-19 esmase vaksineerimiskeemi läbinud või SARS-CoV-2 viirusesse nakatunud, manustage Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 pärast lahjendamist ühe intramuskulaarse

0,2 ml süstena. Kui isik on eelnevalt COVID-19 vastu vaktsineeritud, tuleb Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 manustada vähemalt 3 kuud pärast vaktsiini viimase annuse saamist.

Täiendavaid annuseid võib manustada isikutele, kellel on raske immuunpuudulikkus.

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Kasutamiseelse käsitsemise juhend

Süstedispersiooni steriilsuse tagamiseks peab Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 ettevalmistav tervishoiutöötaja järgima aseptika nõudeid.

- **Veenduge**, et viaalil oleks **pruun plastkate** ja ravimi **nimetus oleks Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mikrogrammi)/annuses süstedispersiooni kontsentraat** (imikud ja lapsed vanuses 6 kuud kuni 4 aastat).
- Kui viaalil on muu ravimi nimetus, vt vastava ravimvormi ravimi omaduste kokkuvõtet.
- Kui viaale hoitakse külmutatuna, tuleb need enne kasutamist lasta üles sulada. Külmunud viaalid tuleb ülessulamiseks viia ruumi, mille temperatuur on 2 °C...8 °C; 10 viaaliga pakendi ülessulamine võib võtta 2 tundi. Enne kasutamist tuleb veenduda, et viaalid oleks täielikult üles sulanud.
- Pärast viaalide võtmist temperatuurile 2 °C...8 °C tuleb uuendada karbil olevat kõlblikkusaega.
- Avamata viaale võib **hoida kuni 10 nädalat temperatuuril 2 °C...8 °C**, ületamata trükitud kõlblikkusaega (EXP).
- Teise võimalusena võib üksikuid külmutatud viaale lasta üles sulada 30 minuti jooksul temperatuuril kuni 30 °C.
- Enne kasutamist võib avamata viaale hoida kuni 12 tundi temperatuuril kuni 30 °C. Ülessulanud viaale võib käsitseda tavapärase valgustusega tubastes tingimustes.

Lahjendamine

- Laske ülessulanud dispersiooniga viaalil soojeneda toatemperatuurini ning enne lahjendamist pöörake seda ettevaatlikult 10 korda ümber. Mitte loksutada.
- Enne lahjendamist võib ülessulanud dispersioon sisaldada valgeid või valkjaid läbipaistmatuid amorfseid osakesi.
- Ülessulatatud vaktsiini tuleb lahjendada originaalviaalis **2,2 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega**, kasutades 21 G või peenemat nõela ja järgides aseptika nõudeid.
- Enne nõela väljatõmbamist viaali punnkorgist tasakaalustage rõhk viaalis, tõmmates tühja lahjendussüstlasse 2,2 ml õhku.
- Pöörake viaale lahjendatud dispersiooniga ettevaatlikult 10 korda ümber. Mitte loksutada.
- Lahjendatud vaktsiin peab olema valge kuni valkjas, ilma nähtavate osakesteta dispersioon. Kui lahjendatud vaktsiinis on nähtavaid osakesi või kui selle värv on muutunud, ei tohi seda kasutada.
- Pärast lahjendamist tuleb viaalidele märkida õige **hävitamise kuupäev ja kellaaeg**.
- **Pärast lahjendamist** hoida temperatuuril 2 °C...30 °C ja kasutada **12 tunni** jooksul.
- Lahjendatud dispersiooni ei tohi lasta külmuda ja seda ei tohi loksutada. Kui hoiate lahjendatud dispersiooni külmkapis, laske sellel enne kasutamist toatemperatuurini soojeneda.

0,2 ml annuste ettevalmistamine

- Pärast lahjendamist sisaldab viaal 2,6 ml ning sellest saab välja tõmmata kümme 0,2 ml annust.
- Järgides aseptika nõudeid puhastage viaali punnkork ühekordse antiseptilise tamponiga.
- Tõmmake viaalist 0,2 ml Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 imikutele ja lastele vanuses 6 kuud kuni 4 aastat.
Kümne annuse väljatõmbamiseks ühest viaalist tuleb kasutada **väikese tühimahuga süstlaid ja/või nõelu**. Süstla ja nõela kombinatsiooni tühimaht ei tohi olla suurem kui 35 mikroliitrit. Standardsete süstalde ja nõelte kasutamise korral ei pruugi ühes viaalis olla kümnenda annuse väljatõmbamiseks piisavalt vaktsiini.
- Üks vaktsiiniannus peab olema 0,2 ml.

- Kui viaali jäänud vaktsiinist ei piisa täielikuks 0,2 ml annuseks, tuleb viaal ja järelejäänud vaktsiin hävitada.
- Hävitage kasutamata vaktsiin 12 tunni möödumisel pärast lahjendamist.

Hävitamine

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 mikrogrammi/annuses süstedispersioon Täiskasvanud ja 12-aastased ja vanemad noorukid COVID-19 mRNA vaktsiin rakstosinameraan

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne vaktsiini saamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Comirnaty Omicron XBB.1.5 ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Comirnaty Omicron XBB.1.5 saamist
3. Kuidas Comirnaty Omicron XBB.1.5 manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Comirnaty Omicron XBB.1.5 säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Comirnaty Omicron XBB.1.5 ja milleks seda kasutatakse

Comirnaty Omicron XBB.1.5 on vaktsiin, mida kasutatakse SARS-CoV-2 poolt põhjustatud COVID-19 ennetamiseks.

Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 mikrogrammi/annuses süstedispersiooni manustatakse täiskasvanutele ja noorukitele alates 12 aasta vanusest.

Vaktsiini toimel hakkab immuunsüsteem (keha loomulik kaitsemehhanism) tootma antikehi ja vererakke, mis avaldavad viirusele vastutoimet, kaitstes seega COVID-19 eest.

Kuna Comirnaty Omicron XBB.1.5 ei sisalda immuunsuse tekitamiseks viirust, ei saa te selle kaudu COVID-19.

Vaktsiini kasutamine peab toimuma kooskõlas ametlike juhenditega.

2. Mida on vaja teada enne Comirnaty Omicron XBB.1.5 saamist

Comirnaty Omicron XBB.1.5 ei tohi manustada

- kui olete toimeaine või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne vaktsiini saamist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega, kui:

- teil on pärast mis tahes muude vaktsiinide manustamist või pärast selle vaktsiini eelmist manustamiskorda tekkinud raske allergiline reaktsioon või hingamisraskused;
- tunnete end vaktsineerimisprotseduuri tõttu närvilisena või olete kunagi pärast mis tahes süstlanõelatorget minestanud;
- teil on kõrge palavikuga raske haigus või infektsioon. Kerge palaviku või ülemiste hingamisteede

- nakkuse, nt külmetushaiguse korral võite end siiski lasta vaktsineerida;
- teil on veritsusprobleemid või kui nahale tekivad kergesti sinised laigud või kui kasutate verehüübimist pärssivaid ravimeid;
- teil on nõrgenenud immuunsüsteem, nt sellise haiguse nagu HIV-nakkuse tõttu, või kui te võtate ravimeid, nt kortikosteroide, mis mõjutavad teie immuunsüsteemi.

Pärast vaktsineerimist Comirnaty'ga esineb müokardiidi (südamelihase põletik) ja perikardiidi (südamepauna põletik) suurenenud risk (vt lõik 4). Need seisundid võivad tekkida juba mõne päeva jooksul pärast vaktsineerimist ja on peamiselt esinenud 14 päeva jooksul. Neid on täheldatud sagedamini pärast teist vaktsineerimist ja sagedamini noorematel meestel. Lastel vanuses 5...11 aastat näib müokardiidi ja perikardiidi tekkerisk olevat väiksem kui 12...17-aastastel. Enamik müokardiidi ja perikardiidi juhte paraneb. Mõnedel juhtudel oli vajalik intensiivravi ning on esinenud surmaga lõppenud juhte. Pärast vaktsineerimist peate olema valvsad müokardiidi ja perikardiidi nähtude suhtes (nt raskendatud hingamine, südamepekslemine ja rindkerevalu) ning nende ilmnemisel pöörduma otsekohe arsti poole.

Nagu kõigi vaktsiinide puhul, ei pruugi ka Comirnaty Omicron XBB.1.5 kõiki vaktsineeritud täielikult kaitsta ning kaitse kestus ei ole teada.

Immuunpuudulikkusega isikutel võib Comirnaty Omicron XBB.1.5 olla vähem efektiivne. Kui teil on immuunpuudulikkus, võidakse teile manustada Comirnaty Omicron XBB.1.5 täiendavaid annuseid. Neil juhtudel tuleb COVID-19 vältimiseks jätkata füüsiliste ettevaatusabinõude rakendamist. Lisaks peavad teie lähikontaktid olema asjakohaselt vaktsineeritud. Sobivate individuaalsete soovitude osas pidage nõu oma arstiga.

Lapsed

Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 mikrogrammi/annuses süstedispersiooni ei soovitata kasutada alla 12 aasta vanustel lastel.

Kuuekuustele ja vanematele imikutele ning alla 12-aastastele lastele on saadaval lastele mõeldud ravimvormid. Üksikasjad leiate teiste ravimvormide pakendi infolehest.

Vaktsiini ei soovitata kasutada alla 6 kuu vanustel imikutel.

Muud ravimid ja Comirnaty Omicron XBB.1.5

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid või kui teile on hiljuti manustatud mõnda muud vaktsiini.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase või arvate end olevat rase, pidage enne selle vaktsiini saamist nõu oma arsti, meditsiiniõe või apteekriga.

Comirnaty Omicron XBB.1.5 kasutamise kohta raseduse ajal andmed veel puuduvad. Samas, suur hulk andmeid rasedatelt, keda vaktsineeriti teisel ja kolmandal trimestril algselt heakskiidetud Comirnaty vaktsiiniga, ei ole näidanud negatiivset toimet rasedusele ega vastsündinud lapsele. Ehkki teave toime kohta rasedusele või vastsündinule pärast vaktsineerimist esimesel trimestril on piiratud, ei ole raseduse katkemise ohus muutusi täheldatud. Comirnaty Omicron XBB.1.5 võib kasutada raseduse ajal.

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 kasutamise kohta imetamise ajal andmed veel puuduvad. Samas, toimet rinnaga toidetavale vastsündinule/imikule ei ole oodata. Andmed rinnaga toitvate naiste kohta pärast algselt heakskiidetud Comirnaty vaktsiiniga vaktsineerimist ei ole näidanud kõrvaltoimete riski rinnaga toidetavatele vastsündinutele/imikutele. Comirnaty Omicron XBB.1.5 võib kasutada rinnaga toitmise ajal.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Mõned loigus 4 „Võimalikud kõrvaltoimed” mainitud vaktsineerimise kõrvaltoimed võivad ajutiselt mõjutada teie autojuhtimise või masinate käsitlemise võimet. Enne autojuhtimist või masinate käsitlemist oodake, kuni need mõjud on kadunud.

3. Kuidas Comirnaty Omicron XBB.1.5 manustatakse

Comirnaty Omicron XBB.1.5 süstitakse 0,3 ml teie õlavarrelihasesse.

Saate 1 süste, olenemata sellest, kas teid on eelnevalt COVID-19 vastu vaktsineeritud või mitte.

Kui teid on eelnevalt COVID-19 vastu vaktsineeritud, ei tohi teile Comirnaty Omicron XBB.1.5 manustada enne, kui on möödunud vähemalt 3 kuud viimase annuse saamisest.

Kui teil on immuunpuudulikkus, võidakse teile manustada Comirnaty Omicron XBB.1.5 täiendavaid annuseid.

Kui teil on lisaküsimusi Comirnaty Omicron XBB.1.5 kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik vaktsiinid, võib Comirnaty Omicron XBB.1.5 põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed: võivad esineda enam kui ühel inimesel 10-st

- valu ja turse süstekohas;
- väsimus, peavalu;
- lihasevalu, liigesevalu;
- külmavärinad, palavik;
- kõhulahtisus.

Mõned neist kõrvaltoimetest esinesid 12...15-aastastel noorukitel veidi sagedamini kui täiskasvanutel.

Sageli esinevad kõrvaltoimed: võivad esineda kuni ühel inimesel 10-st

- punetus süstekohas;
- iiveldus, oksendamine;
- lümfisõlmede suurenemine (sagedamini täheldatud pärast tõhustusannust).

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed: võivad esineda kuni ühel inimesel 100-st

- halb enesetunne, nõrkustunne või energiapuudus/unisus;
- valu käsivarres;
- unetus;
- sügelus süstekohas;
- allergilised reaktsioonid, nagu lööve või sügelus;
- söögiisu vähenemine;
- pearinglus;
- liighigistamine, öine higistamine.

Harva esinevad kõrvaltoimed: võivad esineda kuni ühel inimesel 1000-st

- ajutine ühepoolne näonärvihalvatus;
- allergilised reaktsioonid, nagu nõgestõbi või näo turse.

Väga harva esinevad kõrvaltoimed: võivad esineda kuni ühel inimesel 10 000-st

- südamelihasepõletik (müokardiit) või südamepauna põletik (perikardiit), mis võib põhjustada raskendatud hingamist, südamepekslemist ja rindkerevalu.

Teadmata: (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- raske allergiline reaktsioon;
- vaksineeritud jäseme ulatuslik turse;
- näo turse (näo turse võib esineda patsientidel, kes on näopiirkonda saanud dermatoloogilisi täitesüste);
- nahareaktsioon, mis põhjustab punaseid täppe või laike nahal ja võib välja näha nagu märklaud, millel on tumepunane südamik ja selle ümber kahvatupunased rõngad (multiformne erüteem);
- ebatavaline tunne nahas, nagu surin või kihelus (paresteesia);
- tundlikkuse kadu, eriti nahas (hüpesteesia);
- vererohke menstruatsioon (enamik juhte näis olevat kerged ja ajutised).

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu, lisades partii numbrit, kui see on saadaval. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Comirnaty Omicron XBB.1.5 säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Alljärgnev säilitamist, kõlblikkusaega, kasutamist ja käsitlemist puudutav teave on ainult tervishoiutöötajatele.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja sildil pärast „EXP“.
Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida sügavkülmas temperatuuril $-90\text{ °C} \dots -60\text{ °C}$.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Vaktsiin tarnitakse külmutatult temperatuuril $-90\text{ °C} \dots -60\text{ °C}$. Külmutatud vaktsiini võib hoida pärast kättesaamist temperatuuril $-90\text{ °C} \dots -60\text{ °C}$ või $2\text{ °C} \dots 8\text{ °C}$.

Üheannuselised viaalid: kui üheannuselisi viaale on säilitatud külmutatult temperatuuril $-90\text{ °C} \dots -60\text{ °C}$, võib vaktsiini 10 viaaliga pakendid lasta üles sulada temperatuuril $2\text{ °C} \dots 8\text{ °C}$ 2 tunni jooksul või üksikud viaalid lasta üles sulada toatemperatuuril (kuni 30 °C) kuni 30 minutit.

Mitmeannuselised viaalid: kui viaale on säilitatud külmutatult temperatuuril $-90\text{ °C} \dots -60\text{ °C}$, võib vaktsiini 10 viaaliga pakendid lasta üles sulada temperatuuril $2\text{ °C} \dots 8\text{ °C}$ 6 tunni jooksul või üksikud viaalid lasta üles sulada toatemperatuuril (kuni 30 °C) 30 minuti jooksul.

Ülessulanud viaalid: pärast sügavkülmast väljavõtmist võib avamata viaale hoida ja transportida külmkapis temperatuuril $2\text{ °C} \dots 8\text{ °C}$ kuni 10 nädala jooksul, mitte ületades trükitud kõlblikkusaega (EXP). Välispakendile tuleb märkida uus aegumiskuupäev temperatuuril $2\text{ °C} \dots 8\text{ °C}$. Pärast ülessulamist ei tohi vaktsiini uuesti külmutada.

Avamata viaale võib hoida enne kasutamist kuni 12 tundi temperatuuril $8\text{ °C} \dots 30\text{ °C}$.

Ülessulanud viaale võib käsitseda tavapärase valgustusega tubastes tingimustes.

Avatud viaalid: pärast korgi esmakordset läbistamist võib vaktsiini hoida temperatuuril 2 °C...30 °C ja kasutada 12 tunni jooksul, see hõlmab kuni 6 tunni pikkust transpordiaega. Kasutamata vaktsiin tuleb hävitada.

Ärge kasutage, kui märkate vaktsiinis nähtavaid osakesi või kui selle värv on muutunud.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Comirnaty Omicron XBB.1.5 sisaldab

- COVID-19 mRNA vaktsiini (modifitseeritud nukleosiidiga) toimeaine on rakstosinameraan.
 - Üheannuseline viaal sisaldab ühte 0,3 ml annust, milles on 30 mikrogrammi rakstosinameraani.
 - Mitmeannuseline viaal sisaldab kuut 0,3 ml annust, igas 30 mikrogrammi rakstosinameraani.
- Teised koostisosad on:
 - ((4-hüdroksübutüül)asaandiüül)bis(heksaan-6,1-diiül)bis(2-heksüüldekanoat) (ALC-0315)
 - 2-[(polüetüleen-glükool)-2000]-N,N-ditetradetsüülatsietamiid (ALC-0159)
 - 1,2-distearoüül-sn-glütsero-3-fosfokoliin (DSPC)
 - kolesterool
 - trometamool
 - trometamoolvesinikkloriid
 - sahharoos
 - süstevesi

Kuidas Comirnaty Omicron XBB.1.5 välja näeb ja pakendi sisu

Vaktsiin on valge kuni valkjas dispersioon (pH 6,9...7,9), mis tarnitakse:

- üheannuselises (1 annuse valmistamiseks) 2 ml läbipaistvas viaalis (I tüüpi klaasist), mis on suletud kummist punnkorgiga ja kinnitatud alumiiniumümbrisega, millel on eemaldatav hall plastkate, või
- mitmeannuselises (6 annuse valmistamiseks) 2 ml läbipaistvas viaalis (I tüüpi klaasist), mis on suletud kummist punnkorgiga ja kinnitatud alumiiniumümbrisega, millel on eemaldatav hall plastkate.

Üheannuseliste viaalide pakendi suurus: 10 viaali

Mitmeannuseliste viaalide pakendi suurused: 10 viaali või 195 viaali

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja

BioNTech Manufacturing GmbH

An der Goldgrube 12

55131 Mainz

Saksamaa

Telefon: +49 6131 9084-0

Faks: +49 6131 9084-2121

service@biontech.de

Tootjad

BioNTech Manufacturing GmbH

Kupferbergterrasse 17 - 19

55116 Mainz

Saksamaa

Pfizer Manufacturing Belgium NV

Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amunds, 2870
Belgia

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

- **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg:** Pfizer S.A./N.V., Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
- **България:** Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон, България, Тел: +359 2 970 4333
- **Česká republika:** Pfizer, spol. s r.o., Tel: +420 283 004 111
- **Danmark:** Pfizer ApS, Tlf: +45 44 201 100
- **Deutschland:** BioNTech Manufacturing GmbH, Tel: +49 6131 90840
- **Eesti:** Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal, Tel: +372 666 7500
- **Ελλάδα:** Pfizer Ελλάς Α.Ε., Τηλ.: +30 210 6785 800
- **España:** Pfizer, S.L., Tel: +34914909900
- **France:** Pfizer, Tél +33 1 58 07 34 40
- **Hrvatska:** Pfizer Croatia d.o.o., Tel: +385 1 3908 777
- **Ireland:** Pfizer Healthcare Ireland, Tel: 1800 633 363 (toll free), +44 (0)1304 616161
- **Ísland:** Icepharma hf, Simi: +354 540 8000
- **Italia:** Pfizer S.r.l., Tel: +39 06 33 18 21
- **Κύπρος:** Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch), Τηλ: +357 22 817690
- **Latvija:** Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā, Tel.: +371 670 35 775
- **Lietuva:** Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje, Tel. +370 52 51 4000
- **Magyarország:** Pfizer Kft, Tel: +36 1 488 3700
- **Malta:** Vivian Corporation Ltd., Tel: +35621 344610
- **Norge:** Pfizer AS, Tlf: +47 67 526 100
- **Nederland:** Pfizer BV, Tel: +31 (0)10 406 43 01
- **Österreich:** Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H, Tel: +43 (0)1 521 15-0
- **Polska:** Pfizer Polska Sp. z o.o., Tel.: +48 22 335 61 00
- **Portugal:** Laboratórios Pfizer, Lda., Tel: +351 21 423 5500
- **România:** Pfizer Romania S.R.L, Tel: +40 (0) 21 207 28 00
- **Slovenija:** Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana, Tel.: +386 (0) 1 52 11 400
- **Slovenská republika:** Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka, Tel: +421 2 3355 5500
- **Suomi/Finland:** Pfizer Oy, Puh/Tel: +358 (0)9 430 040
- **Sverige:** Pfizer AB, Tel: +46 (0)8 550 520 00
- **United Kingdom (Northern Ireland):** Pfizer Limited, Tel: +44 (0) 1304 616161

Infoleht on viimati uuendatud

Kui soovite pakendi infolehte muus keeles, skaneerige koodi mobiilseadmega.



URL: www.comirnatyglobal.com

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Manustage Comirnaty Omicron XBB.1.5 ühe intramuskulaarse süstena, olenemata sellest, kas vaktsineeritavat on eelnevalt COVID-19 vastu vaktsineeritud või mitte.

Isikutele, keda on eelnevalt COVID-19 vastu vaktsineeritud, tuleb Comirnaty Omicron XBB.1.5 manustada vähemalt 3 kuud pärast COVID-19 vaktsiini viimase annuse saamist.

Täiendavaid annuseid võib manustada isikutele, kellel on raske immuunpuudulikkus.

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Kasutamiseelse käsitlemise juhend

Süstedispersiooni steriilsuse tagamiseks peab Comirnaty Omicron XBB.1.5 ettevalmistav tervishoiutöötaja järgima aseptika nõudeid.

- **Veenduge**, et viaalil oleks **hall plastkate** ja ravimi **nimetus oleks Comirnaty Omicron XBB.1.5 (30 mikrogrammi)/annuses** (12-aastased ja vanemad).
- Kui viaalil on muu ravimi nimetus, vt vastava ravimvormi ravimi omaduste kokkuvõtet.
- Kui viaale hoitakse külmutatuna, tuleb need enne kasutamist lasta üles sulada. Külmunud viaalid tuleb ülessulamiseks viia ruumi, mille temperatuur on 2 °C...8 °C. Enne kasutamist tuleb veenduda, et viaalid oleks täielikult üles sulanud.
 - Üheannuselised viaalid: 10 viaaliga üheannuseliste viaalide pakendi ülessulamine võib võtta 2 tundi.
 - Mitmeannuselised viaalid: 10 viaaliga üheannuseliste viaalide pakendi ülessulamine võib võtta 6 tundi.
- Pärast viaalide võtmist temperatuurile 2 °C...8 °C tuleb uuendada karbil olevat kõlblikkusaega.
- Avamata viaale võib **hoida kuni 10 nädalat temperatuuril 2 °C...8 °C**, ületamata trükitud kõlblikkusaega (EXP).
- Teise võimalusena võib üksikuid külmutatud viaale lasta üles sulada 30 minuti jooksul temperatuuril kuni 30 °C.
- Enne kasutamist võib avamata viaale hoida kuni 12 tundi temperatuuril kuni 30 °C. Ülessulanud viaale võib käsitseda tavapärase valgustusega tubastes tingimustes.

0,3 ml annuste ettevalmistamine

- Segamiseks pöörake viaale enne kasutamist ettevaatlikult 10 korda ümber. Mitte loksutada.
 - Enne segamist võib ülessulanud dispersioon sisaldada valgeid kuni valkjaid läbipaistmatuid amorfseid osakesi.
 - Pärast segamist peab vaktsiin olema valge kuni valkjas, ilma nähtavate osakesteta dispersioon. Kui vaktsiinis on nähtavaid osakesi või kui selle värv on muutunud, ei tohi seda kasutada.
 - Kontrollige, kas viaal on üheannuseline või mitmeannuseline ja järgige vastavaid alltoodud kasutusjuhiseid:
 - Üheannuselised viaalid
 - Tõmmake viaalist üks 0,3 ml annus vaktsiini.
 - Hävitage viaal ja järelejäänud vaktsiin.
 - Mitmeannuselised viaalid
 - Mitmeannuselised viaalid sisaldavad kuut 0,3 ml annust.
 - Järgides aseptika nõudeid puhastage viaali punnkork ühekordse antiseptilise tamponiga.
 - Tõmmake viaalist 0,3 ml Comirnaty Omicron XBB.1.5.
- Kuue annuse väljatõmbamiseks ühest viaalist tuleb kasutada **väikese tühimahuga süstlaid ja/või nõelu**. Süstla ja nõela kombinatsiooni tühimaht ei tohi olla suurem kui 35 mikrolitrit. Standardsete süstalde ja nõelte kasutamise korral ei pruugi ühes viaalis olla kuuenda annuse väljatõmbamiseks piisavalt vaktsiini.
- Üks vaktsiiniannus peab olema 0,3 ml.
 - Kui viaali jäänud vaktsiinist ei piisa täielikuks 0,3 ml annuseks, tuleb viaal ja järelejäänud vaktsiin hävitada.
 - Märkige viaalile õige kuupäev/kellaaeg. Hävitage kasutamata vaktsiin 12 tunni möödumisel pärast esmast läbistamist.

Hävitamine

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mikrogrammi/annuses süstedispersiooni kontsentraat 5...11-aastased lapsed COVID-19 mRNA vaktsiin rakstosinameraan

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teie lapsel. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne, kui teie lapsele vaktsiini manustatakse, lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teie lapsele vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma lapse arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Kui teie lapsel tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma lapse arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Comirnaty Omicron XBB.1.5 ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne, kui teie laps saab Comirnaty Omicron XBB.1.5
3. Kuidas Comirnaty Omicron XBB.1.5 manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Comirnaty Omicron XBB.1.5 säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Comirnaty Omicron XBB.1.5 ja milleks seda kasutatakse

Comirnaty Omicron XBB.1.5 on vaktsiin, mida kasutatakse SARS-CoV-2 poolt põhjustatud COVID-19 ennetamiseks.

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mikrogrammi/annuses süstedispersiooni kontsentraati manustatakse lastele vanuses 5...11 aastat.

Vaktsiini toimel hakkab immuunsüsteem (keha loomulik kaitsemehhanism) tootma antikehi ja vererakke, mis avaldavad viirusele vastutoimet, kaitstes seega COVID-19 eest.

Kuna Comirnaty Omicron XBB.1.5 ei sisalda immuunsuse tekitamiseks viirust, ei saa teie laps selle kaudu COVID-19.

Vaktsiini kasutamine peab toimuma kooskõlas ametlike juhenditega.

2. Mida on vaja teada enne, kui teie laps saab Comirnaty Omicron XBB.1.5

Comirnaty Omicron XBB.1.5 ei tohi manustada

- kui teie laps on toimeaine või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne, kui teie laps saab vaktsiini, pidage nõu oma lapse arsti, apteekri või meditsiiniõega, kui:

- teie lapsel on pärast mis tahes muude vaktsiinide manustamist või pärast selle vaktsiini eelmist manustamiskorda tekkinud raske allergiline reaktsioon või hingamisraskused;
- teie laps tunneb end vaktsineerimisprotseduuri tõttu närvilisena või on kunagi pärast mis tahes süstlanõelatorget minestanud;

- teie lapsel on kõrge palavikuga raske haigus või infektsioon. Kerge palaviku või ülemiste hingamisteede nakkuse, nt külmetushaiguse korral võite siiski lasta last vaksineerida;
- teie lapsel on veritsusprobleemid või kui nahale tekivad kergesti sinised laigud või kui ta kasutab verehüübimist pärssivaid ravimeid;
- teie lapsel on nõrgenenud immuunsüsteem, nt sellise haiguse nagu HIV-nakkuse tõttu, või kui ta võtab ravimeid, nt kortikosteroide, mis mõjutavad immuunsüsteemi.

Pärast vaksineerimist Comirnaty'ga esineb müokardiidi (südamelihase põletik) ja perikardiidi (südamepauna põletik) suurenenud risk (vt lõik 4). Need seisundid võivad tekkida juba mõne päeva jooksul pärast vaksineerimist ja on peamiselt esinenud 14 päeva jooksul. Neid on täheldatud sagedamini pärast teist vaksineerimist ja sagedamini noorematel meestel. Lastel vanuses 5...11 aastat näib müokardiidi ja perikardiidi tekkerisk olevat väiksem kui 12...17-aastastel. Enamik müokardiidi ja perikardiidi juhte paraneb. Mõnedel juhtudel oli vajalik intensiivravi ning on esinenud surmaga lõppenud juhte. Pärast vaksineerimist peate olema valvsad müokardiidi ja perikardiidi nähtude suhtes (nt raskendatud hingamine, südamepekslemine ja rindkerevalu) ning nende ilmnemisel pöörduma otsekohe arsti poole.

Nagu kõigi vaktsiinide puhul, ei pruugi ka Comirnaty Omicron XBB.1.5 kõiki vaksineerituid täielikult kaitsta ning kaitse kestus ei ole teada.

Immuunpuudulikkusega lastel võib Comirnaty Omicron XBB.1.5 olla vähem efektiivne. Kui teie lapsel on immuunpuudulikkus, võidakse talle manustada Comirnaty Omicron XBB.1.5 täiendavaid annuseid. Neil juhtudel tuleb COVID-19 vältimiseks jätkata füüsiliste ettevaatusabinõude rakendamist. Lisaks peavad teie lapse lähikontaktised olema asjakohaselt vaksineeritud. Sobivate individuaalsete soovitude osas pidage nõu oma lapse arstiga.

Lapsed

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mikrogrammi/annuses süstedispersiooni ei soovitata kasutada alla 5 aasta vanustel lastel.

Kuuekuustele ja vanematele imikutele ning kuni 4-aastastele lastele on saadaval lastele mõeldud ravimvormid. Üksikasjad leiate teiste ravimvormide pakendi infolehest.

Vaktsiini ei soovitata kasutada alla 6 kuu vanustel imikutel.

Muud ravimid ja Comirnaty Omicron XBB.1.5

Teatage oma lapse arstile või apteekrile, kui teie laps kasutab või on hiljuti kasutanud või kavatses kasutada mis tahes muid ravimeid või kui talle on hiljuti manustatud mõnda muud vaktsiini.

Rasedus ja imetamine

Kui teie laps on rase, pidage enne, kui teie laps saab seda vaktsiini, nõu oma lapse arsti, meditsiiniõe või apteekriga.

Comirnaty Omicron XBB.1.5 kasutamise kohta raseduse ajal andmed veel puuduvad. Samas, suur hulk andmeid rasedatelt, keda vaksineeriti teisel ja kolmandal trimestril algselt heakskiidetud Comirnaty vaktsiiniga, ei ole näidanud negatiivset toimet rasedusele ega vastsündinud lapsele. Ehkki teave toime kohta rasedusele või vastsündinule pärast vaksineerimist esimesel trimestril on piiratud, ei ole raseduse katkemise ohus muutusi täheldatud. Comirnaty Omicron XBB.1.5 võib kasutada raseduse ajal.

Comirnaty Omicron XBB.1.5 kasutamise kohta imetamise ajal andmed veel puuduvad. Samas, toimet rinnaga toidetavale vastsündinule/imikule ei ole oodata. Andmed rinnaga toitvate naiste kohta pärast algselt heakskiidetud Comirnaty vaktsiiniga vaksineerimist ei ole näidanud kõrvaltoimete riski rinnaga toidetavatele vastsündinutele/imikutele. Comirnaty Omicron XBB.1.5 võib kasutada rinnaga toitmise ajal.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Mõned lõigus 4 „Võimalikud kõrvaltoimed” mainitud vaktsineerimise kõrvaltoimed võivad ajutiselt mõjutada teie lapse masinate käsitlemise või näiteks jalgrattasõidu võimet. Enne, kui teie laps jätkab täit tähelepanu nõudvate tegevustega, oodake, kuni need mõjud on kadunud.

3. Kuidas Comirnaty Omicron XBB.1.5 manustatakse

Comirnaty Omicron XBB.1.5 süstitakse pärast lahjendamist 0,2 ml teie lapse õlavarelihasesse.

Teie laps saab 1 süste, olenemata sellest, kas teda on eelnevalt COVID-19 vastu vaktsineeritud või mitte.

Kui teie last on eelnevalt COVID-19 vastu vaktsineeritud, ei tohi teie lapsele Comirnaty Omicron XBB.1.5 manustada enne, kui on möödunud vähemalt 3 kuud pärast viimase annuse saamist.

Kui teie lapsel on immuunpuudulikkus, võidakse talle manustada Comirnaty Omicron XBB.1.5 täiendavaid annuseid.

Kui teil on lisaküsimusi Comirnaty Omicron XBB.1.5 kasutamise kohta, pidage nõu oma lapse arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik vaktsiinid, võib Comirnaty Omicron XBB.1.5 põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed: võivad esineda enam kui ühel inimesel 10-st

- valu, turse süstekohas;
- väsimus, peavalu;
- lihasevalu liigesevalu;
- külmavärinad, palavik;
- kõhulahtisus.

Sageli esinevad kõrvaltoimed: võivad esineda kuni ühel inimesel 10-st

- iiveldus, oksendamine;
- punetus süstekohas (väga sage lastel vanuses 5...11 aastat);
- lümfisõlmede suurenemine (sagedamini täheldatud pärast tõhustusannust).

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed: võivad esineda kuni ühel inimesel 100-st

- halb enesetunne, nõrkustunne või energiapuudus/unisus;
- valu käsivarres;
- unetus;
- sügelus süstekohas;
- allergilised reaktsioonid, nagu lööve või sügelus;
- söögiisu vähenemine;
- pearinglus;
- liighigistamine, öine higistamine.

Harva esinevad kõrvaltoimed: võivad esineda kuni ühel inimesel 1000-st

- ajutine ühepoolne näonärvihalvatus;
- allergilised reaktsioonid, nagu nõgestõbi või näo turse.

Väga harva esinevad kõrvaltoimed: võivad esineda kuni ühel inimesel 10 000-st

- südamelihasepõletik (müokardiit) või südamepauna põletik (perikardiit), mis võib põhjustada raskendatud hingamist, südamepekslemist ja rindkerevalu.

Teadmata: (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- raske allergiline reaktsioon;
- vaksineeritud jäsme ulatuslik turse;
- näo turse (näo turse võib esineda patsientidel, kes on näopiirkonda saanud dermatoloogilisi täitesüste);
- nahareaktsioon, mis põhjustab punaseid täppe või laiike nahal ja võib välja näha nagu märklaud, millel on tumepunane südamik ja selle ümber kahvatupunased rõngad (multiformne erüteem);
- ebavaline tunne nahas, nagu surin või kihelus (paresteesia);
- tundlikkuse kadu, eriti nahas (hüpesteesia);
- vererohke menstruatsioon (enamik juhte näis olevat kerged ja ajutised).

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teie lapsel tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma lapse arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu, lisades partii numbri, kui see on saadaval. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Comirnaty Omicron XBB.1.5 säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Alljärgnev säilitamist, kõlblikkusaega, kasutamist ja käsitlemist puudutav teave on ainult tervishoiutöötajatele.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja sildil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida sügavkülmas temperatuuril $-90\text{ °C} \dots -60\text{ °C}$.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Vaktsiin tarnitakse külmutatult temperatuuril $-90\text{ °C} \dots -60\text{ °C}$. Külmutatud vaktsiini võib hoida pärast kättesaamist temperatuuril $-90\text{ °C} \dots -60\text{ °C}$ või $2\text{ °C} \dots 8\text{ °C}$.

Kui viaale on säilitatud külmutatult temperatuuril $-90\text{ °C} \dots -60\text{ °C}$, võib vaktsiini 10 viaaliga pakendid lasta üles sulada temperatuuril $2\text{ °C} \dots 8\text{ °C}$ 4 tunni jooksul või üksikud viaalid lasta üles sulada toatemperatuuril (kuni 30 °C) 30 minuti jooksul.

Pärast sügavkülmast väljavõtmist võib avamata viaale hoida ja transportida külmkapis temperatuuril $2\text{ °C} \dots 8\text{ °C}$ kuni 10 nädala jooksul, mitte ületades trükitud kõlblikkusaega (EXP). Välispakendile tuleb märkida uus aegumiskuupäev temperatuuril $2\text{ °C} \dots 8\text{ °C}$. Pärast ülessulamist ei tohi vaktsiini uuesti külmutada.

Avamata viaale võib hoida enne kasutamist kuni 12 tundi temperatuuril $8\text{ °C} \dots 30\text{ °C}$.

Ülessulanud viaale võib käsitseda tavapärase valgustusega tubastes tingimustes.

Pärast lahjendamist võib vaktsiini hoida temperatuuril $2\text{ °C} \dots 30\text{ °C}$ ja kasutada 12 tunni jooksul, see hõlmab kuni 6 tunni pikkust transpordiaega. Kasutamata vaktsiin tuleb hävitada.

Ärge kasutage, kui märkate lahjendatud vaktsiinis nähtavaid osakesi või kui selle värv on muutunud.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Comirnaty Omicron XBB.1.5 sisaldab

- COVID-19 mRNA vaktsiini (modifitseeritud nukleosiidiga) toimeaine on rakstosinameraan. Pärast lahendamist sisaldab vial kümmet 0,2 ml annust, igas 10 mikrogrammi rakstosinameraani.
- Teised koostisosad on:
 - ((4-hüdroksübutüül)asaandiüül)bis(heksaan-6,1-diiül)bis(2-heksüüldekanooat) (ALC-0315)
 - 2-[(polüetüleenglükool)-2000]-N,N-ditetradetsüülatssetamiid (ALC-0159)
 - 1,2-distearoüül-sn-glütsero-3-fosfokoliin (DSPC)
 - kolesterool
 - trometamool
 - trometamoolvesinikkloriid
 - sahharoos
 - süstevesi

Kuidas Comirnaty Omicron XBB.1.5 välja näeb ja pakendi sisu

Vaktsiin on valge kuni valkjas dispersioon (pH 6,9...7,9) mitmeannuselises (10 annuse valmistamiseks) 2 ml läbipaistvas vialis (I tüüpi klaasist), mis on suletud kummist punnkorgi ja kinnitatud alumiiniumümbrisega, millel on eemaldatav oranž plastkate.

Pakendi suurused: 10 viali või 195 viali
Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Saksamaa
Telefon: +49 6131 9084-0
Faks: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

Tootjad

BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse –7 –19
55116 Mainz
Saksamaa

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Belgia

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

- **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg:** Pfizer S.A./N.V., Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
- **България:** Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон, България, Тел: +359 2 970 4333
- **Česká republika:** Pfizer, spol. s r.o., Tel: +420 283 004 111
- **Danmark:** Pfizer ApS, Tlf: +45 44 201 100
- **Deutschland:** BioNTech Manufacturing GmbH, Tel: +49 6131 90840
- **Eesti:** Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal, Tel: +372 666 7500
- **Ελλάδα:** Pfizer Ελλάς Α.Ε., Τηλ.: +30 210 6785 800
- **España:** Pfizer, S.L., Tel: +34914909900
- **France:** Pfizer, Tél +33 1 58 07 34 40

- **Hrvatska:** Pfizer Croatia d.o.o., Tel: +385 1 3908 777
- **Ireland:** Pfizer Healthcare Ireland, Tel: 1800 633 363 (toll free), +44 (0)1304 616161
- **Ísland:** Icepharma hf, Simi: +354 540 8000
- **Italia:** Pfizer S.r.l., Tel: +39 06 33 18 21
- **Κύπρος:** Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch), Τηλ: +357 22 817690
- **Latvija:** Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā, Tel.: +371 670 35 775
- **Lietuva:** Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje, Tel. +370 52 51 4000
- **Magyarország:** Pfizer Kft, Tel: +36 1 488 3700
- **Malta:** Vivian Corporation Ltd., Tel: +35621 344610
- **Norge:** Pfizer AS, Tlf: +47 67 526 100
- **Nederland:** Pfizer BV, Tel: +31 (0)10 406 43 01
- **Österreich:** Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H, Tel: +43 (0)1 521 15-0
- **Polska:** Pfizer Polska Sp. z o.o., Tel.: +48 22 335 61 00
- **Portugal:** Laboratórios Pfizer, Lda., Tel: +351 21 423 5500
- **România:** Pfizer Romania S.R.L, Tel: +40 (0) 21 207 28 00
- **Slovenija:** Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana, Tel.: +386 (0) 1 52 11 400
- **Slovenská republika:** Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka, Tel: +421 2 3355 5500
- **Suomi/Finland:** Pfizer Oy, Puh/Tel: +358 (0)9 430 040
- **Sverige:** Pfizer AB, Tel: +46 (0)8 550 520 00
- **United Kingdom (Northern Ireland):** Pfizer Limited, Tel: +44 (0) 1304 616161

Infoleht on viimati uuendatud

Kui soovite pakendi infolehte muus keeles, skaneerige koodi mobiilseadmega.



URL: www.comirnatyglobal.com

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Manustage Comirnaty Omicron XBB.1.5 pärast lahendamist ühe 0,2 ml intramuskulaarse süstena, olenemata sellest, kas vaksineeritavat on eelnevalt COVID-19 vastu vaksineeritud või mitte.

Isikutele, keda on eelnevalt COVID-19 vastu vaksineeritud, tuleb Comirnaty Omicron XBB.1.5 manustada vähemalt 3 kuud pärast COVID-19 vaktsiini viimase annuse saamist.

Täiendavaid annuseid võib manustada isikutele, kellel on raske immuunpuudulikkus.

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Kasutamiseelse käsitsemise juhend

Süstedispersiooni steriilsuse tagamiseks peab Comirnaty Omicron XBB.1.5 ettevalmistav tervishoiutöötaja järgima aseptika nõudeid.

- **Veenduge**, et viaalil oleks **oranž plastkate** ja ravimi ja ravimi nimetus oleks **Comirnaty Omicron XBB.1.5 (10 mikrogrammi)/annuses süstedispersiooni kontsentraat** (5...11-aastased lapsed).
- Kui viaalil on muu ravimi nimetus, vt vastava ravimvormi ravimi omaduste kokkuvõtet.
- Kui viaale hoitakse külmutatuna, tuleb need enne kasutamist lasta üles sulada. Külmunud viaalid tuleb ülessulamiseks viia ruumi, mille temperatuur on 2 °C...8 °C; 10 viaaliga pakendi ülessulamine võib võtta 4 tundi. Enne kasutamist tuleb veenduda, et viaalid oleks täielikult üles sulanud.
- Pärast viaalide võtmist temperatuurile 2 °C...8 °C tuleb uuendada karbil olevat kõlblikkusaega.
- Avamata viaale võib **hoida kuni 10 nädalat temperatuuril 2 °C...8 °C**, ületamata trükitud kõlblikkusaega (EXP).
- Teise võimalusena võib üksikuid külmutatud viaale lasta üles sulada 30 minuti jooksul temperatuuril kuni 30 °C.
- Enne kasutamist võib avamata viaale hoida kuni 12 tundi temperatuuril kuni 30 °C. Ülessulanud viaale võib käsitseda tavapärase valgustusega tubastes tingimustes.

Lahjendamine

- Laske ülessulanud dispersiooniga viaalil soojeneda toatemperatuurini ning enne lahjendamist pöörake seda ettevaatlikult 10 korda ümber. Mitte loksutada.
- Enne lahjendamist võib ülessulanud dispersioon sisaldada valgeid või valkjaid läbipaistmatuid amorfseid osakesi.
- Ülessulatatud vaktsiini tuleb lahjendada originaalviaalis **1,3 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega**, kasutades 21 G või peenemat nõela ja järgides aseptika nõudeid.
- Enne nõela väljatõmbamist viaali punnkorgist tasakaalustage rõhk viaalis, tõmmates tühja lahjendussüstlasse 1,3 ml õhku.
- Pöörake viaale lahjendatud dispersiooniga ettevaatlikult 10 korda ümber. Mitte loksutada.
- Lahjendatud vaktsiin peab olema valge kuni valkjas, ilma nähtavate osakesteta dispersioon. Kui lahjendatud vaktsiinis on nähtavaid osakesi või kui selle värv on muutunud, ei tohi seda kasutada.
- Pärast lahjendamist tuleb viaalidele märkida õige **hävitamise kuupäev ja kellaeg**.
- **Pärast lahjendamist** hoida temperatuuril 2 °C...30 °C ja kasutada **12 tunni** jooksul.
- Lahjendatud dispersiooni ei tohi lasta külmuda ja seda ei tohi loksutada. Kui hoiate lahjendatud dispersiooni külmkapis, laske sellel enne kasutamist toatemperatuurini soojeneda.

0,2 ml annuste ettevalmistamine

- Pärast lahjendamist sisaldab viaal 2,6 ml ning sellest saab välja tõmmata kümme 0,2 ml annust.
- Järgides aseptika nõudeid puhastage viaali punnkork ühekordse antiseptilise tamponiga.
- Tõmmake viaalist 0,2 ml Comirnaty Omicron XBB.1.5 lastele vanuses 5...11 aastat. Kümne annuse väljatõmbamiseks ühest viaalist tuleb kasutada **väikese tühimahuga süstlaid ja/või nõelu**. Süstla ja nõela kombinatsiooni tühimaht ei tohi olla suurem kui 35 mikrolitrit. Standardsete süstalde ja nõelte kasutamise korral ei pruugi ühes viaalis olla kümnenda annuse väljatõmbamiseks piisavalt vaktsiini.
- Üks vaktsiiniannus peab olema 0,2 ml.
- Kui viaali jäänud vaktsiinist ei piisa täielikuks 0,2 ml annuseks, tuleb viaal ja järelejäänud vaktsiin hävitada.
- Hävitage kasutamata vaktsiin 12 tunni möödumisel pärast lahjendamist.

Hävitamine

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mikrogrammi/annuses süstedispersioon 5...11-aastased lapsed COVID-19 mRNA vaktsiin rakstosinameraan

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne, kui teie lapsele vaktsiini manustatakse, lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teie lapsele vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma lapse arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Kui teie lapsel tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma lapse arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Comirnaty Omicron XBB.1.5 ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne, kui teie laps saab Comirnaty Omicron XBB.1.5
3. Kuidas Comirnaty Omicron XBB.1.5 manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Comirnaty Omicron XBB.1.5 säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Comirnaty Omicron XBB.1.5 ja milleks seda kasutatakse

Comirnaty Omicron XBB.1.5 on vaktsiin, mida kasutatakse SARS-CoV-2 poolt põhjustatud COVID-19 ennetamiseks.

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mikrogrammi/annuses süstedispersiooni manustatakse 5...11-aastastele lastele.

Vaktsiini toimel hakkab immuunsüsteem (keha loomulik kaitsemehhanism) tootma antikehi ja vererakke, mis avaldavad viirusele vastutoimet, kaitstes seega COVID-19 eest.

Kuna Comirnaty Omicron XBB.1.5 ei sisalda immuunsuse tekitamiseks viirust, ei saa teie laps selle kaudu COVID-19.

Vaktsiini kasutamine peab toimuma kooskõlas ametlike juhenditega.

2. Mida on vaja teada enne, kui teie laps saab Comirnaty Omicron XBB.1.5

Comirnaty Omicron XBB.1.5 ei tohi manustada

- kui teie laps on toimeaine või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne vaktsiini saamist pidage nõu oma lapse arsti, apteekri või meditsiiniõega, kui:

- teie lapsel on pärast mis tahes muude vaktsiinide manustamist või pärast selle vaktsiini eelmist manustamiskorda tekkinud raske allergiline reaktsioon või hingamisraskused;
- teie laps tunneb end vaktsineerimisprotseduuri tõttu närvilisena või on kunagi pärast mis tahes

süstlanõelatorget minestanud;

- teie lapsel on kõrge palavikuga raske haigus või infektsioon. Kerge palaviku või ülemiste hingamisteede nakkuse, nt külmetushaiguse korral võite oma last siiski lasta vaksineerida;
- teie lapsel on veritsusprobleemid või kui nahale tekivad kergesti sinised laigud või kui ta kasutab verehüübimist pärssivaid ravimeid;
- teie lapsel on nõrgenenud immuunsüsteem, nt sellise haiguse nagu HIV-nakkuse tõttu, või kui ta võtab ravimeid, nt kortikosteroide, mis mõjutavad tema immuunsüsteemi.

Pärast vaksineerimist Comirnaty'ga esineb müokardiidi (südamelihase põletik) ja perikardiidi (südamepauna põletik) suurenenud risk (vt lõik 4). Need seisundid võivad tekkida juba mõne päeva jooksul pärast vaksineerimist ja on peamiselt esinenud 14 päeva jooksul. Neid on täheldatud sagedamini pärast teist vaksineerimist ja sagedamini noorematel meestel. Lastel vanuses 5...11 aastat näib müokardiidi ja perikardiidi tekkerisk olevat väiksem kui 12...17-aastastel. Enamik müokardiidi ja perikardiidi juhte paraneb. Mõnedel juhtudel oli vajalik intensiivravi ning on esinenud surmaga lõppenud juhte. Pärast vaksineerimist peate olema valvsad müokardiidi ja perikardiidi nähtude suhtes (nt raskendatud hingamine, südamepekslemine ja rindkerevalu) ning nende ilmnemisel pöörduma otsekohe arsti poole.

Nagu kõigi vaktsiinide puhul, ei pruugi ka Comirnaty Omicron XBB.1.5 kõiki vaksineerituid täielikult kaitsta ning kaitse kestus ei ole teada.

Immuunpuudulikkusega lastel võib Comirnaty Omicron XBB.1.5 olla vähem efektiivne. Kui teie lapsel on immuunpuudulikkus, võidakse talle manustada Comirnaty Omicron XBB.1.5 täiendavaid annuseid. Neil juhtudel tuleb COVID-19 vältimiseks jätkata füüsiliste ettevaatusabinõude rakendamist. Lisaks peavad teie lapse lähikontaktid olema asjakohaselt vaksineeritud. Sobivate individuaalsete soovitude osas pidage nõu oma lapse arstiga.

Lapsed

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mikrogrammi/annuses süstedispersiooni ei soovitata kasutada alla 5 aasta vanustel lastel.

Kuuekuustele ja vanematele imikutele ning kuni 4-aastastele lastele on saadaval lastele mõeldud ravimvormid. Üksikasjad leiate teiste ravimvormide pakendi infolehest.

Vaktsiini ei soovitata kasutada alla 6 kuu vanustel imikutel.

Muud ravimid ja Comirnaty Omicron XBB.1.5

Teatage oma lapse arstile või apteekrile, kui teie laps kasutab või olete hiljuti kasutanud või kavatseb kasutada mis tahes muid ravimeid või kui talle on hiljuti manustatud mõnda muud vaktsiini.

Rasedus ja imetamine

Kui teie laps on rase, pidage enne, kui teie laps saab seda vaktsiini, nõu oma lapse arsti, meditsiiniõe või apteekriga.

Comirnaty Omicron XBB.1.5 kasutamise kohta raseduse ajal andmed veel puuduvad. Samas, suur hulk andmeid rasedatelt, keda vaksineeriti teisel ja kolmandal trimestril algselt heakskiidetud Comirnaty vaktsiiniga, ei ole näidanud negatiivset toimet rasedusele ega vastsündinud lapsele. Ehkki teave toime kohta rasedusele või vastsündinule pärast vaksineerimist esimesel trimestril on piiratud, ei ole raseduse katkemise ohus muutusi täheldatud. Comirnaty Omicron XBB.1.5 võib kasutada raseduse ajal.

Comirnaty Omicron XBB.1.5 kasutamise kohta imetamise ajal andmed veel puuduvad. Samas, toimet rinnaga toidetavale vastsündinule/imikule ei ole oodata. Andmed rinnaga toitvate naiste kohta pärast algselt heakskiidetud Comirnaty vaktsiiniga vaksineerimist ei ole näidanud kõrvaltoimete riski rinnaga toidetavatele vastsündinutele/imikutele. Comirnaty Omicron XBB.1.5 võib kasutada rinnaga toitmise ajal.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Mõned lõigus 4 „Võimalikud kõrvaltoimed” mainitud vaksineerimise kõrvaltoimed võivad ajutiselt mõjutada teie lapse masinate käsitlemise või näiteks jalgrattasõidu võimet. Enne, kui teie laps jätkab täit tähelepanu nõudvate tegevustega, oodake, kuni need mõjud on kadunud.

3. Kuidas Comirnaty Omicron XBB.1.5 manustatakse

Comirnaty Omicron XBB.1.5 süstitakse 0,3 ml teie lapse õlavarrelihasesse.

Teie laps saab 1 süste, olenemata sellest, kas teda on eelnevalt COVID-19 vastu vaksineeritud või mitte.

Kui teie last on eelnevalt COVID-19 vastu vaksineeritud, ei tohi teie lapsele Comirnaty Omicron XBB.1.5 manustada enne, kui on möödunud vähemalt 3 kuud viimase annuse saamisest.

Kui teie lapsel on immuunpuudulikkus, võidakse talle manustada Comirnaty Omicron XBB.1.5 täiendavaid annuseid.

Kui teil on lisaküsimusi Comirnaty Omicron XBB.1.5 kasutamise kohta, pidage nõu oma lapse arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik vaktsiinid, võib Comirnaty Omicron XBB.1.5 põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed: võivad esineda enam kui ühel inimesel 10-st

- valu ja turse süstekohas;
- väsimus, peavalu;
- lihasevalu, liigesevalu;
- külmavärinad, palavik;
- kõhulahtisus.

Sageli esinevad kõrvaltoimed: võivad esineda kuni ühel inimesel 10-st

- iiveldus, oksendamine;
- punetus süstekohas (väga sage lastel vanuses 5...11 aastat);
- lümfisõlmede suurenemine (sagedamini täheldatud pärast tõhustusannust).

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed: võivad esineda kuni ühel inimesel 100-st

- halb enesetunne, nõrkustunne või energiapuudus/unisus;
- valu käsivarres;
- unetus;
- sügelus süstekohas;
- allergilised reaktsioonid, nagu lööve või sügelus;
- söögiisu vähenemine;
- pearinglus;
- liighigistamine; õine higistamine.

Harva esinevad kõrvaltoimed: võivad esineda kuni ühel inimesel 1000-st

- ajutine ühepoolne näonärvihalvatus;
- allergilised reaktsioonid, nagu nõgestõbi või näo turse.

Väga harva esinevad kõrvaltoimed: võivad esineda kuni ühel inimesel 10 000-st

- südamelihasepõletik (müokardiit) või südamepauna põletik (perikardiit), mis võib põhjustada raskendatud hingamist, südamepekslemist ja rindkerevalu.

Teadmata: (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- raske allergiline reaktsioon;
- vaksineeritud jäseme ulatuslik turse;
- näo turse (näo turse võib esineda patsientidel, kes on näopiirkonda saanud dermatoloogilisi täitesüste);
- nahareaktsioon, mis põhjustab punaseid täppe või laike nahal ja võib välja näha nagu märklaud, millel on tumepunane südamik ja selle ümber kahvatupunased rõngad (multiformne erüteem);
- ebatavaline tunne nahas, nagu surin või kihelus (paresteesia);
- tundlikkuse kadu, eriti nahas (hüpesteesia);
- vererohke menstruatsioon (enamik juhte näis olevat kerged ja ajutised).

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teie lapsel tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma lapse arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu, lisades partii numbrit, kui see on saadaval. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Comirnaty Omicron XBB.1.5 säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Alljärgnev säilitamist, kõlblikkusaega, kasutamist ja käsitlemist puudutav teave on ainult tervishoiutöötajatele.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja sildil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida sügavkülmas temperatuuril $-90\text{ °C} \dots -60\text{ °C}$.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Vaktsiin tarnitakse külmutatult temperatuuril $-90\text{ °C} \dots -60\text{ °C}$. Külmutatud vaktsiini võib hoida pärast kättesaamist temperatuuril $-90\text{ °C} \dots -60\text{ °C}$ või $2\text{ °C} \dots 8\text{ °C}$.

Üheannuselised viaalid: kui üheannuselisi viaale on säilitatud külmutatult temperatuuril $-90\text{ °C} \dots -60\text{ °C}$, võib vaktsiini 10 viaaliga pakendid lasta üles sulada temperatuuril $2\text{ °C} \dots 8\text{ °C}$ 2 tunni jooksul või üksikud viaalid lasta üles sulada toatemperatuuril (kuni 30 °C) kuni 30 minutit.

Mitmeannuselised viaalid: kui viaale on säilitatud külmutatult temperatuuril $-90\text{ °C} \dots -60\text{ °C}$, võib vaktsiini 10 viaaliga pakendid lasta üles sulada temperatuuril $2\text{ °C} \dots 8\text{ °C}$ 6 tunni jooksul või üksikud viaalid lasta üles sulada toatemperatuuril (kuni 30 °C) 30 minuti jooksul.

Ülessulanud viaalid: pärast sügavkülmast väljavõtmist võib avamata viaale hoida ja transportida külmkapis temperatuuril $2\text{ °C} \dots 8\text{ °C}$ kuni 10 nädala jooksul, mitte ületades trükitud kõlblikkusaega (EXP). Välispakendile tuleb märkida uus aegumiskuupäev temperatuuril $2\text{ °C} \dots 8\text{ °C}$. Pärast ülessulamist ei tohi vaktsiini uuesti külmutada.

Avamata viaale võib hoida enne kasutamist kuni 12 tundi temperatuuril $8\text{ °C} \dots 30\text{ °C}$.

Ülessulanud viaale võib käsitseda tavapärase valgustusega tubastes tingimustes.

Avatud viaalid: pärast korgi esmakordset läbistamist võib vaktsiini hoida temperatuuril 2 °C...30 °C ja kasutada 12 tunni jooksul, see hõlmab kuni 6 tunni pikkust transpordiaega. Kasutamata vaktsiin tuleb hävitada.

Ärge kasutage, kui märkate vaktsiinis nähtavaid osakesi või kui selle värv on muutunud.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Comirnaty Omicron XBB.1.5 sisaldab

- COVID-19 mRNA vaktsiini (modifitseeritud nukleosiidiga) toimeaine on rakstosinameraan.
 - Üheannuseline viaal sisaldab ühte 0,3 ml annust, milles on 10 mikrogrammi rakstosinameraani.
 - Mitmeannuseline viaal sisaldab kuut 0,3 ml annust, igas 10 mikrogrammi rakstosinameraani.
- Teised koostisosad on:
 - ((4-hüdroksübutüül)asaandiüül)bis(heksaan-6,1-diiül)bis(2-heksüüldekanoat) (ALC-0315)
 - 2-[(polüetüleenlökool)-2000]-N,N-ditradetsüülatsietamiid (ALC-0159)
 - 1,2-distearoüül-sn-glütsero-3-fosfokoliin (DSPC)
 - kolesterool
 - trometamool
 - trometamoolvesinikkloriid
 - sahharoos
 - süstevesi

Kuidas Comirnaty Omicron XBB.1.5 välja näeb ja pakendi sisu

Vaktsiin on selge kuni kergelt pärlendav dispersioon (pH 6,9...7,9), mis tarnitakse:

- üheannuselises (1 annuse valmistamiseks) 2 ml läbipaistvas viaalis (I tüüpi klaasist), mis on suletud kummist punnkorgiga ja kinnitatud alumiiniumümbrisega, millel on eemaldatav sinine plastkate, või
- mitmeannuselises (6 annuse valmistamiseks) 2 ml läbipaistvas viaalis (I tüüpi klaasist), mis on suletud kummist punnkorgiga ja kinnitatud alumiiniumümbrisega, millel on eemaldatav sinine plastkate.

Üheannuseliste viaalide pakendi suurus: 10 viaali

Mitmeannuseliste viaalide pakendi suurus: 10 viaali

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

BioNTech Manufacturing GmbH

An der Goldgrube 12

55131 Mainz

Saksamaa

Telefon: +49 6131 9084-0

Faks: +49 6131 9084-2121

service@biontech.de

Tootjad

BioNTech Manufacturing GmbH

Kupferbergterrasse 17 - 19

55116 Mainz

Saksamaa

Pfizer Manufacturing Belgium NV

Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Belgia

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

- **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg:** Pfizer S.A./N.V., Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
- **България:** Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон, България, Тел: +359 2 970 4333
- **Česká republika:** Pfizer, spol. s r.o., Tel: +420 283 004 111
- **Danmark:** Pfizer ApS, Tlf: +45 44 201 100
- **Deutschland:** BioNTech Manufacturing GmbH, Tel: +49 6131 90840
- **Eesti:** Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal, Tel: +372 666 7500
- **Ελλάδα:** Pfizer Ελλάς Α.Ε., Τηλ.: +30 210 6785 800
- **España:** Pfizer, S.L., Tel: +34914909900
- **France:** Pfizer, Tél +33 1 58 07 34 40
- **Hrvatska:** Pfizer Croatia d.o.o., Tel: +385 1 3908 777
- **Ireland:** Pfizer Healthcare Ireland, Tel: 1800 633 363 (toll free), +44 (0)1304 616161
- **Ísland:** Icepharma hf, Simi: +354 540 8000
- **Italia:** Pfizer S.r.l., Tel: +39 06 33 18 21
- **Κύπρος:** Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch), Τηλ: +357 22 817690
- **Latvija:** Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā, Tel.: +371 670 35 775
- **Lietuva:** Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje, Tel. +370 52 51 4000
- **Magyarország:** Pfizer Kft, Tel: +36 1 488 3700
- **Malta:** Vivian Corporation Ltd., Tel: +35621 344610
- **Norge:** Pfizer AS, Tlf: +47 67 526 100
- **Nederland:** Pfizer BV, Tel: +31 (0)10 406 43 01
- **Österreich:** Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H, Tel: +43 (0)1 521 15-0
- **Polska:** Pfizer Polska Sp. z o.o., Tel.: +48 22 335 61 00
- **Portugal:** Laboratórios Pfizer, Lda., Tel: +351 21 423 5500
- **România:** Pfizer Romania S.R.L, Tel: +40 (0) 21 207 28 00
- **Slovenija:** Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana, Tel.: +386 (0) 1 52 11 400
- **Slovenská republika:** Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka, Tel: +421 2 3355 5500
- **Suomi/Finland:** Pfizer Oy, Puh/Tel: +358 (0)9 430 040
- **Sverige:** Pfizer AB, Tel: +46 (0)8 550 520 00
- **United Kingdom (Northern Ireland):** Pfizer Limited, Tel: +44 (0) 1304 616161

Infoleht on viimati uuendatud

Kui soovite pakendi infolehte muus keeles, skaneerige koodi mobiilseadmega.



URL: www.comirnatyglobal.com

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Manustage Comirnaty Omicron XBB.1.5 ühe 0,3 ml intramuskulaarse süstena, olenemata sellest, kas vaktsineeritavat on eelnevalt COVID-19 vastu vaktsineeritud või mitte.

Isikutele, keda on eelnevalt COVID-19 vastu vaktsineeritud, tuleb Comirnaty Omicron XBB.1.5 manustada vähemalt 3 kuud pärast COVID-19 vaktsiini viimase annuse saamist.

Täiendavaid annuseid võib manustada isikutele, kellel on raske immuunpuudulikkus.

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Kasutamiseelse käsitlemise juhend

Süstedispersiooni steriilsuse tagamiseks peab Comirnaty Omicron XBB.1.5 ettevalmistav tervishoiutöötaja järgima aseptika nõudeid.

- **Veenduge**, et viaalil oleks **sinine plastkate** ja ravimi ja ravimi nimetus oleks **Comirnaty Omicron XBB.1.5 (10 mikrogrammi)/annuses süstedispersioon** (5...11-aastased lapsed).
- Kui viaalil on muu ravimi nimetus, vt vastava ravimvormi ravimi omaduste kokkuvõtet.
- Kui viaale hoitakse külmutatuna, tuleb need enne kasutamist lasta üles sulada. Külmunud viaalid tuleb ülessulamiseks viia ruumi, mille temperatuur on 2 °C...8 °C. Enne kasutamist tuleb veenduda, et viaalid oleks täielikult üles sulanud.
 - Üheannuselised viaalid: 10 viaaliga üheannuseliste viaalide pakendi ülessulamine võib võtta 2 tundi.
 - Mitmeannuselised viaalid: 10 viaaliga üheannuseliste viaalide pakendi ülessulamine võib võtta 6 tundi.
- Pärast viaalide võtmist temperatuurile 2 °C...8 °C tuleb uuendada karbil olevat kõlblikkusaega.
- Avamata viaale võib **hoida kuni 10 nädalat temperatuuril 2 °C...8 °C**, ületamata trükitud kõlblikkusaega (EXP).
- Teise võimalusena võib üksikuid külmutatud viaale lasta üles sulada 30 minuti jooksul temperatuuril kuni 30 °C.
- Enne kasutamist võib avamata viaale hoida kuni 12 tundi temperatuuril kuni 30 °C. Ülessulanud viaale võib käsitseda tavapärase valgustusega tubastes tingimustes.

0,3 ml annuste ettevalmistamine

- Segamiseks pöörake viaale enne kasutamist ettevaatlikult 10 korda ümber. Mitte loksutada.
 - Enne segamist võib ülessulanud dispersioon sisaldada valgeid kuni valkjaid läbipaistmatuid amorfseid osakesi.
 - Pärast segamist peab vaktsiin olema selge kuni kergelt pärlelav, ilma nähtavate osakesteta dispersioon. Kui vaktsiinis on nähtavaid osakesi või kui selle värv on muutunud, ei tohi seda kasutada.
 - Kontrollige, kas viaal on üheannuseline või mitmeannuseline ja järgige vastavaid alltoodud kasutusjuhiseid:
 - Üheannuselised viaalid
 - Tõmmake viaalist üks 0,3 ml annus vaktsiini.
 - Hävitage viaal ja järelejäänud vaktsiin.
 - Mitmeannuselised viaalid
 - Mitmeannuselised viaalid sisaldavad kuut 0,3 ml annust.
 - Järgides aseptika nõudeid puhastage viaali punnkork ühekordse antiseptilise tamponiga.
 - Tõmmake viaalist 0,3 ml Comirnaty Omicron XBB.1.5 lastele vanuses 5...11 aastat.
- Kuue annuse väljatõmbamiseks ühest viaalist tuleb kasutada **väikese tühimahuga süstlaid ja/või nõelu**. Süstla ja nõela kombinatsiooni tühimaht ei tohi olla suurem kui 35 mikrolitrit. Standardsete süstalde ja nõelte kasutamise korral ei pruugi ühes viaalis olla kuuenda annuse väljatõmbamiseks piisavalt vaktsiini.
- Üks vaktsiiniannus peab olema 0,3 ml.
 - Kui viaali jäänud vaktsiinist ei piisa täielikuks 0,3 ml annuseks, tuleb viaal ja järelejäänud vaktsiin hävitada.

- Märkige viaalile õige kuupäev/kellaaeg. Hävitage kasutamata vaktsiin 12 tunni möödumisel pärast esmast läbistamist.

Hävitamine

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 mikrogrammi/annuses süstedispersiooni kontsentraat Imikud ja lapsed vanuses 6 kuud kuni 4 aastat COVID-19 mRNA vaktsiin rakstosinameraan

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teie lapsel. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne, kui teie lapsele vaktsiini manustatakse, lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teie lapsele vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma lapse arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Kui teie lapsel tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma lapse arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Comirnaty Omicron XBB.1.5 ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne, kui teie laps saab Comirnaty Omicron XBB.1.5
3. Kuidas Comirnaty Omicron XBB.1.5 manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Comirnaty Omicron XBB.1.5 säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Comirnaty Omicron XBB.1.5 ja milleks seda kasutatakse

Comirnaty Omicron XBB.1.5 on vaktsiin, mida kasutatakse SARS-CoV-2 poolt põhjustatud COVID-19 ennetamiseks.

Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 mikrogrammi/annuses süstedispersiooni kontsentraati manustatakse imikutele ja lastele vanuses 6 kuud kuni 4 aastat.

Vaktsiini toimel hakkab immuunsüsteem (keha loomulik kaitsemehhanism) tootma antikehi ja vererakke, mis avaldavad viirusele vastutoimet, kaitstes seega COVID-19 eest.

Kuna Comirnaty Omicron XBB.1.5 ei sisalda immuunsuse tekitamiseks viirust, ei saa teie laps selle kaudu COVID-19.

Vaktsiini kasutamine peab toimuma kooskõlas ametlike juhenditega.

2. Mida on vaja teada enne, kui teie laps saab Comirnaty Omicron XBB.1.5

Comirnaty Omicron XBB.1.5 ei tohi manustada

- kui teie laps on toimeaine või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne, kui teie laps saab vaktsiini, pidage nõu oma lapse arsti, apteekri või meditsiiniõega, kui:

- teie lapsel on pärast mis tahes muude vaktsiinide manustamist või pärast selle vaktsiini eelmist manustamiskorda tekkinud raske allergiline reaktsioon või hingamisraskused;
- teie laps tunneb end vaktsineerimisprotseduuri tõttu närvilisena või on kunagi pärast mis tahes

süstlanõelatorget minestanud;

- teie lapsel on kõrge palavikuga raske haigus või infektsioon. Kerge palaviku või ülemiste hingamisteede nakkuse, nt külmetushaiguse korral võite siiski lasta last vaksineerida;
- teie lapsel on veritsusprobleemid või kui nahale tekivad kergesti sinised laigud või kui ta kasutab verehüübimist pärssivaid ravimeid;
- teie lapsel on nõrgenenud immuunsüsteem, nt sellise haiguse nagu HIV-nakkuse tõttu, või kui ta võtab ravimeid, nt kortikosteroide, mis mõjutavad immuunsüsteemi.

Pärast vaksineerimist Comirnaty'ga esineb müokardiidi (südamelihase põletik) ja perikardiidi (südamepauna põletik) suurenenud risk (vt lõik 4). Need seisundid võivad tekkida juba mõne päeva jooksul pärast vaksineerimist ja on peamiselt esinenud 14 päeva jooksul. Neid on täheldatud sagedamini pärast teist vaksineerimist ja sagedamini noorematel meestel. Lastel vanuses 5...11 aastat näib müokardiidi ja perikardiidi tekkerisk olevat väiksem kui 12...17-aastastel. Enamik müokardiidi ja perikardiidi juhte paraneb. Mõnedel juhtudel oli vajalik intensiivravi ning on esinenud surmaga lõppenud juhte. Pärast vaksineerimist peate olema valvsad müokardiidi ja perikardiidi nähtude suhtes (nt raskendatud hingamine, südamepekslemine ja rindkerevalu) ning nende ilmnemisel pöörduma otsekohe arsti poole.

Nagu kõigi vaktsiinide puhul, ei pruugi ka Comirnaty Omicron XBB.1.5 kõiki vaksineerituid täielikult kaitsta ning kaitse kestus ei ole teada.

Immuunpuudulikkusega lastel võib Comirnaty olla vähem efektiivne. Kui teie lapsel on immuunpuudulikkus, võidakse talle manustada Comirnaty täiendavaid annuseid. Neil juhtudel tuleb COVID-19 vältimiseks jätkata füüsiliste ettevaatusabinõude rakendamist. Lisaks peavad teie lapse lähikontaktseid olema asjakohaselt vaksineeritud. Sobivate individuaalsete soovitude osas pidage nõu oma arstiga.

Lapsed

Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 mikrogrammi/annuses süstedispersiooni kontsentrati ei soovitata kasutada lastel vanuses 5...11 aastat.

Lastele vanuses 5...11 aastat on saadaval lastele mõeldud ravimvormid. Üksikasjad leiate teiste ravimvormide pakendi infolehest.

Vaktsiini ei soovitata kasutada alla 6 kuu vanustel imikutel.

Muud ravimid ja Comirnaty Omicron XBB.1.5

Teatage oma lapse arstile või apteekrile, kui teie laps kasutab või on hiljuti kasutanud või kavatses kasutada mis tahes muid ravimeid või kui talle on hiljuti manustatud mõnda muud vaktsiini.

Rasedus ja imetamine

Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 mikrogrammi/annuses süstedispersiooni kontsentrati ei ole näidustatud üle 5 aasta vanustele isikutele.

Üksikasjad kasutamise kohta üle 5 aasta vanustel isikutel leiate teiste ravimvormide pakendi infolehest.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Mõned lõigus 4 „Võimalikud kõrvaltoimed” mainitud vaksineerimise kõrvaltoimed võivad ajutiselt mõjutada teie lapse masinate käsitlemist või näiteks jalgrattasõidu võimet. Enne, kui teie laps jätkab täit tähelepanu nõudvate tegevustega, oodake, kuni need mõjud on kadunud.

3. Kuidas Comirnaty Omicron XBB.1.5 manustatakse

Kui teie imik on 6...< 12-kuune, manustatakse talle Comirnaty Omicron XBB.1.5 pärast lahjendamist 0,2 ml süstena reielihasesse. Kui teie imik või laps on 1-aastane või vanem, manustatakse talle Comirnaty Omicron XBB.1.5 pärast lahjendamist 0,2 ml süstena reie- või õlavarelihasesse.

Kui teie laps ei ole COVID-19 esmast vaksineerimiskeemi läbinud ega varem COVID-19 viirusesse nakatunud, saab teie laps maksimaalselt 3 süstet (esmaseks vaksineerimisskeemiks nõutavate annuste koguarv). Esmase vaksineerimisskeemi lõpuleviimiseks on soovitatav saada teine annus vaktsiini 3 nädalat pärast esimest annust, millele järgneb kolmas annus vähemalt 8 nädalat pärast teist annust.

Kui teie laps on eelnevalt COVID-19 esmase vaksineerimiskeemi läbinud või COVID-19 põdenud, saab teie laps ühe süste. Kui teie last on eelnevalt COVID-19 vastu vaksineeritud, ei tohi teie lapsele Comirnaty Omicron XBB.1.5 manustada enne, kui on möödunud vähemalt 3 kuud viimase annuse saamisest.

Kui teie laps saab esmase vaksineerimisskeemi erinevate annuste vahel 5-aastaseks, tuleb esmane vaksineerimisskeem lõpetada sama 3-mikrogrammise annusega.

Kui teie lapsel on immuunpuudulikkus, võib ta saada täiendavaid Comirnaty Omicron XBB.1.5 annuseid.

Asendatavus

Teie laps võib esmaseks vaksineerimisskeemiks saada kas Comirnaty't, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 või Comirnaty Omicron XBB.1.5 (või kombinatsiooni). Teie lapsele ei tohi manustada rohkem kui esmaseks vaksineerimiseks nõutav arv annuseid. Teie lapsele võib esmase vaksineerimisskeemi manustada ainult üks kord.

Kui teil on lisaküsimusi Comirnaty Omicron XBB.1.5 kasutamise kohta, pidage nõu oma lapse arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik vaktsiinid, võib Comirnaty Omicron XBB.1.5 põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed: võivad esineda enam kui ühel inimesel 10-st

- ärritus (6 kuud kuni < 2 aastat);
- valu/tundlikkus, turse süstekohas;
- väsimus, peavalu;
- uimasus (6 kuud kuni < 2 aastat);
- lihasevalu, liigesevalu;
- külmavärinad, palavik;
- kõhulahtisus.

Sageli esinevad kõrvaltoimed: võivad esineda kuni ühel inimesel 10-st

- iiveldus, oksendamine;
- punetus süstekohas (väga sage lastel vanuses 6 kuud kuni 11 aastat);
- lümfisõlmede suurenemine (sagedamini täheldatud pärast tõhustusannust).

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed: võivad esineda kuni ühel inimesel 100-st

- halb enesetunne, nõrkustunne või energiapuudus/unisus;
- valu käsivarres;
- unetus;
- sügelus süstekohas;
- allergilised reaktsioonid, nagu lööve (sage lastel vanuses 6 kuud kuni < 2 aastat) või sügelus;
- söögiisu vähenemine (väga sage lastel vanuses 6 kuud kuni < 2 aastat);
- pearinglus;
- liighigistamine, öine higistamine.

Harva esinevad kõrvaltoimed: võivad esineda kuni ühel inimesel 1000-st

- ajutine ühepoolne näonärvihalvatus;
- allergilised reaktsioonid, nagu nõgestõbi või näo turse.

Väga harva esinevad kõrvaltoimed: võivad esineda kuni ühel inimesel 10 000-st

- südamelihasepõletik (müokardiit) või südamepauna põletik (perikardiit), mis võib põhjustada raskendatud hingamist, südamepekslemist ja rindkerevalu.

Teadmata: (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- raske allergiline reaktsioon;
- vaksineeritud jäsene ulatuslik turse;
- näo turse (näo turse võib esineda patsientidel, kes on näopiirkonda saanud dermatoloogilisi täitesüste);
- nahareaktsioon, mis põhjustab punaseid täppe või laiike nahal ja võib välja näha nagu märklaud, millel on tumepunane südamik ja selle ümber kahvatupunased rõngad (multiformne erüteem);
- ebataoline tunne nahas, nagu surin või kihelus (paresteesia);
- tundlikkuse kadu, eriti nahas (hüpesteesia);
- vererohke menstruatsioon (enamik juhte näis olevat kerged ja ajutised).

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teie lapsel tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma lapse arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu, lisades partii numbri, kui see on saadaval. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Comirnaty Omicron XBB.1.5 säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Alljärgnev säilitamist, kõlblikkusaega, kasutamist ja käsitlemist puudutav teave on ainult tervishoiutöötajatele.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja sildil pärast „EXP“.
Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida sügavkülmas temperatuuril $-90\text{ °C} \dots -60\text{ °C}$.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Vaktsiin tarnitakse külmutatult temperatuuril $-90\text{ °C} \dots -60\text{ °C}$. Külmutatud vaktsiini võib hoida pärast kättesaamist temperatuuril $-90\text{ °C} \dots -60\text{ °C}$ või $2\text{ °C} \dots 8\text{ °C}$.

Kui viaale on säilitatud külmutatult temperatuuril $-90\text{ °C} \dots -60\text{ °C}$, võib vaktsiini 10 viaaliga pakendid lasta üles sulada temperatuuril $2\text{ °C} \dots 8\text{ °C}$ 2 tunni jooksul või üksikud viaalid lasta üles sulada toatemperatuuril (kuni 30 °C) 30 minuti jooksul.

Pärast sügavkülmast väljavõtmist võib avamata viaale hoida ja transportida külmkapis temperatuuril $2\text{ °C} \dots 8\text{ °C}$ kuni 10 nädala jooksul, mitte ületades trükitud kõlblikkusaega (EXP). Välispakendile tuleb märkida uus aegumiskuupäev temperatuuril $2\text{ °C} \dots 8\text{ °C}$. Pärast ülessulamist ei tohi vaktsiini uuesti külmutada.

Avamata viaale võib hoida enne kasutamist kuni 12 tundi temperatuuril $8\text{ °C} \dots 30\text{ °C}$.

Ülessulanud viaale võib käsitseda tavapärase valgustusega tubastes tingimustes.

Pärast lahjendamist võib vaktsiini hoida temperatuuril 2 °C...30 °C ja kasutada 12 tunni jooksul, see hõlmab kuni 6 tunni pikkust transpordiaega. Kasutamata vaktsiin tuleb hävitada.

Ärge kasutage, kui märkate lahjendatud vaktsiinis nähtavaid osakesi või kui selle värv on muutunud.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Comirnaty Omicron XBB.1.5 sisaldab

- COVID-19 mRNA vaktsiini (modifitseeritud nukleosiidiga) toimeaine on rakstosinameraan. Pärast lahjendamist sisaldab viaal kümmet 0,2 ml annust, igas 3 mikrogrammi rakstosinameraani.
- Teised koostisosad on:
 - ((4-hüdoksübutüül)asaandiüül)bis(heksaan-6,1-diüül)bis(2-heksüüldekanoat) (ALC-0315)
 - 2-[(polüetüleenglükool)-2000]-N,N-ditetradetsüülatsietamiid (ALC-0159)
 - 1,2-distearüül-sn-glütsero-3-fosfokoliin (DSPC)
 - kolesterool
 - trometamool
 - trometamoolvesinikkloriid
 - sahharoos
 - süstevesi

Kuidas Comirnaty Omicron XBB.1.5 välja näeb ja pakendi sisu

Vaktsiin on valge kuni valkjas dispersioon (pH 6,9...7,9) mitmeannuselises (10 annuse valmistamiseks) 2 ml läbipaistvas viaalis (I tüüpi klaasist), mis on suletud kummist punnkorgi ja kinnitatud alumiiniumümbrisega, millel on eemaldatav pruun plastkate.

Pakendi suurus: 10 viaali

Müügiloa hoidja

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Saksamaa
Telefon: +49 6131 9084-0
Faks: +49 6131 9084-212
service@biontech.de

Tootjad

BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 - 19
55116 Mainz
Saksamaa

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Belgia

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

- **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg:** Pfizer S.A./N.V., Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
- **България:** Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон, България, Тел: +359 2 970 4333
- **Česká republika:** Pfizer, spol. s r.o., Tel: +420 283 004 111
- **Danmark:** Pfizer ApS, Tlf: +45 44 201 100

- **Deutschland:** BioNTech Manufacturing GmbH, Tel: +49 6131 90840
- **Eesti:** Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal, Tel: +372 666 7500
- **Ελλάδα:** Pfizer Ελλάς Α.Ε., Τηλ.: +30 210 6785 800
- **España:** Pfizer, S.L., Tel: +34914909900
- **France:** Pfizer, Tél +33 1 58 07 34 40
- **Hrvatska:** Pfizer Croatia d.o.o., Tel: +385 1 3908 777
- **Ireland:** Pfizer Healthcare Ireland, Tel: 1800 633 363 (toll free), +44 (0)1304 616161
- **Ísland:** Icepharma hf, Simi: +354 540 8000
- **Italia:** Pfizer S.r.l., Tel: +39 06 33 18 21
- **Κύπρος:** Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch), Τηλ: +357 22 817690
- **Latvija:** Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā, Tel.: +371 670 35 775
- **Lietuva:** Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje, Tel. +370 52 51 4000
- **Magyarország:** Pfizer Kft, Tel: +36 1 488 3700
- **Malta:** Vivian Corporation Ltd., Tel: +35621 344610
- **Norge:** Pfizer AS, Tlf: +47 67 526 100
- **Nederland:** Pfizer BV, Tel: +31 (0)10 406 43 01
- **Österreich:** Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H, Tel: +43 (0)1 521 15-0
- **Polska:** Pfizer Polska Sp. z o.o., Tel.: +48 22 335 61 00
- **Portugal:** Laboratórios Pfizer, Lda., Tel: +351 21 423 5500
- **România:** Pfizer Romania S.R.L, Tel: +40 (0) 21 207 28 00
- **Slovenija:** Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana, Tel.: +386 (0) 1 52 11 400
- **Slovenská republika:** Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka, Tel: +421 2 3355 5500
- **Suomi/Finland:** Pfizer Oy, Puh/Tel: +358 (0)9 430 040
- **Sverige:** Pfizer AB, Tel: +46 (0)8 550 520 00
- **United Kingdom (Northern Ireland):** Pfizer Limited, Tel: +44 (0) 1304 616161

Infoleht on viimati uuendatud

Kui soovite pakendi infolehte muus keeles, skaneerige koodi mobiilseadmega.



URL: www.comirnatyglobal.com

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Kui laps ei ole COVID-19 esmast vaksineerimiskeemi läbinud ega varem SARS-CoV-2 viirusesse nakatunud, manustage Comirnaty Omicron XBB.1.5 esmase vaksineerimisskeemina pärast lahjendamist kuni 3 intramuskulaarse süstena (esmaseks vaksineerimisskeemiks nõutavate annuste koguarv) (kõik süsted 0,2 ml). Esmase vaksineerimisskeemi lõpuleviimiseks tuleb manustada teine annus vaktsiini 3 nädalat pärast esimest annust ja kolmas annus vähemalt 8 nädalat pärast teist annust.

Kui laps on eelnevalt COVID-19 esmase vaksineerimiskeemi läbinud või SARS-CoV-2 viirusesse nakatunud, manustage Comirnaty Omicron XBB.1.5 pärast lahjendamist ühe intramuskulaarse 0,2 ml süstena. Kui isik on eelnevalt COVID-19 vastu vaksineeritud, tuleb Comirnaty Omicron XBB.1.5 manustada vähemalt 3 kuud pärast vaktsiini viimase annuse saamist.

Täiendavaid annuseid võib manustada isikutele, kellel on raske immuunpuudulikkus.

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Kasutamiseelse käsitsemise juhend

Süstedispersiooni steriilsuse tagamiseks peab Comirnaty Omicron XBB.1.5 ettevalmistav tervishoiutöötaja järgima aseptika nõudeid.

- **Veenduge**, et viaalil oleks **pruun plastkate** ja ravimi **nimetus oleks Comirnaty Omicron XBB.1.5 (3 mikrogrammi)/annuses süstedispersiooni kontsentraat** (imikud ja lapsed vanuses 6 kuud kuni 4 aastat).
- Kui viaalil on muu ravimi nimetus, vt vastava ravimvormi ravimi omaduste kokkuvõtet.
- Kui viaale hoitakse külmutatuna, tuleb need enne kasutamist lasta üles sulada. Külmunud viaalid tuleb ülessulamiseks viia ruumi, mille temperatuur on 2 °C...8 °C; 10 viaaliga pakendi ülessulamine võib võtta 2 tundi. Enne kasutamist tuleb veenduda, et viaalid oleks täielikult üles sulanud.
- Pärast viaalide võtmist temperatuurile 2 °C...8 °C tuleb uuendada karbil olevat kõlblikkusaega.
- Avamata viaale võib **hoida kuni 10 nädalat temperatuuril 2 °C...8 °C**, ületamata trükitud kõlblikkusaega (EXP).
- Teise võimalusena võib üksikuid külmutatud viaale lasta üles sulada 30 minuti jooksul temperatuuril kuni 30 °C.
- Enne kasutamist võib avamata viaale hoida kuni 12 tundi temperatuuril kuni 30 °C. Ülessulanud viaale võib käsitseda tavapärase valgustusega tubastes tingimustes.

Lahjendamine

- Laske ülessulanud dispersiooniga viaalil soojeneda toatemperatuurini ning enne lahjendamist pöörake seda ettevaatlikult 10 korda ümber. Mitte loksutada.
- Enne lahjendamist võib ülessulanud dispersioon sisaldada valgeid või valkjaid läbipaistmatuid amorfseid osakesi.
- Ülessulatatud vaktsiini tuleb lahjendada originaalviaalis **2,2 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega**, kasutades 21 G või peenemat nõela ja järgides aseptika nõudeid.
- Enne nõela väljatõmbamist viaali punnkorgist tasakaalustage rõhk viaalis, tõmmates tühja lahjendussüstlasse 2,2 ml õhku.
- Pöörake viaale lahjendatud dispersiooniga ettevaatlikult 10 korda ümber. Mitte loksutada.
- Lahjendatud vaktsiin peab olema valge kuni valkjas, ilma nähtavate osakesteta dispersioon. Kui lahjendatud vaktsiinis on nähtavaid osakesi või kui selle värv on muutunud, ei tohi seda kasutada.
- Pärast lahjendamist tuleb viaalidele märkida õige **hävitamise kuupäev ja kellaaeg**.
- **Pärast lahjendamist** hoida temperatuuril 2 °C...30 °C ja kasutada **12 tunni** jooksul.
- Lahjendatud dispersiooni ei tohi lasta külmuda ja seda ei tohi loksutada. Kui hoiate lahjendatud dispersiooni külmkapis, laske sellel enne kasutamist toatemperatuurini soojeneda.

0,2 ml annuste ettevalmistamine

- Pärast lahjendamist sisaldab viaal 2,6 ml ning sellest saab välja tõmmata kümme 0,2 ml annust.
- Järgides aseptika nõudeid puhastage viaali punnkork ühekordse antiseptilise tamponiga.
- Tõmmake viaalist 0,2 ml Comirnaty Omicron XBB.1.5 imikutele ja lastele vanuses 6 kuud kuni 4 aastat.
Kümne annuse väljatõmbamiseks ühest viaalist tuleb kasutada **väikese tühimahuga süstlaid ja/või nõelu**. Süstla ja nõela kombinatsiooni tühimaht ei tohi olla suurem kui 35 mikrolitrit. Standardsete süstalde ja nõelte kasutamise korral ei pruugi ühes viaalis olla kümnenda annuse väljatõmbamiseks piisavalt vaktsiini.
- Üks vaktsiiniannus peab olema 0,2 ml.
- Kui viaali jäänud vaktsiinist ei piisa täielikuks 0,2 ml annuseks, tuleb viaal ja järelejäänud vaktsiin hävitada.
- Hävitage kasutamata vaktsiin 12 tunni möödumisel pärast lahjendamist.

Hävitamine

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.