

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

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

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Comirnaty 30 mikrogrammaa/annos injektiokonsentraatti, dispersiota varten  
COVID-19-mRNA-rokote

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Tämä on moniannosinjektiopullo, jossa on violetti korkki, ja jonka sisältö on laimennettava ennen käyttöä.

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

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

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

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

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

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

Tätä rokotetta on käytettävä viranomaisten suositusten mukaisesti.

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

#### Vähintään 12-vuotiaat henkilöt

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

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

### Vaikeasti immuunipuutteiset, vähintään 12-vuotiaat henkilöt

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

### Pediatriset potilaat

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

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

### Iäkkäät

Iäkkäiden  $\geq 65$ -vuotiaiden henkilöiden annosta ei tarvitse muuttaa.

### Antotapa

Comirnaty 30 mikrogrammaa/annos injektiokonsentraatti, dispersiota varten, annetaan lihakseen laimennuksen jälkeen (ks. kohta 6.6).

Comirnaty-injektiopullot sisältävät laimennuksen jälkeen kuusi 0,3 ml:n annosta rokotetta. Jotta yhdestä injektiopullosta saataisiin vedettyä 6 annosta, on käytettävä pienen kuolleen tilavuuden ruiskuja ja/tai neuloja. Ruisku- ja neulayhdistelmän kuollut tilavuus ei saa olla yli 35 mikrolitraa. Jos käytetään vakioruiskuja ja -neuloja, liuosta ei ehkä ole riittävästi, jotta yhdestä injektiopullosta voitaisiin vetää kuudes annos. Ruiskun ja neulan tyypistä riippumatta:

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

Suositteltu antokohta on hartialihäs.

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

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

Ks. kohdasta 4.4 tehtävät varotoimet ennen rokotteen antamista.

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

## **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

## **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

### Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyuden parantamiseksi on annetun valmisteiden nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

### Yleisiä suosituksia

#### Yliherkkyys ja anafylaksia

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

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

#### Sydänlihastulehdus ja sydänpussitulehdus

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

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

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

#### Ahdistukseen liittyvät reaktiot

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

#### Samanaikainen sairaus

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

#### Trombosytopenia ja hyytymishäiriöt

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

#### Immuunipuutteiset henkilöt

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

#### Suojan kesto

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

#### Rokotteen tehon rajoitukset

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

#### Apuaineet

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

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

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

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

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Raskaus

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

##### Imetys

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

##### Hedelmällisyys

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

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

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

#### **4.8 Haittavaikutukset**

##### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

##### Vähintään 16-vuotiaat osallistujat – 2 annoksen jälkeen

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

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

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

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

#### 12–15-vuotiaat nuoret – 2 annoksen jälkeen

Tutkimuksen 2 pitkän aikavälin turvallisuusseurannan analyysiin sisältyneistä nuorista 2 260 (1 131 Comirnaty-ryhmässä ja 1 129 lumeryhmässä) oli 12–15-vuotiaita. Näistä nuorista 1 559:ää (786:ta Comirnaty-ryhmässä ja 773:a lumeryhmässä) on seurattu vähintään 4 kuukauden ajan toisen Comirnaty-annoksen jälkeen.

Comirnaty-valmisteen yleinen turvallisuusprofiili 12–15-vuotiailla nuorilla oli samankaltainen kuin vähintään 16-vuotiailla osallistujilla. 12–15-vuotiaiden, 2 annosta saaneiden nuorten yleisimpiä haittavaikutuksia olivat injektiokohdan kipu (> 90 %), väsymys ja päänsärky (> 70 %), lihaskipu ja vilunväristykset (> 40 %), nivelsärky ja kuume (> 20 %).

#### Vähintään 12-vuotiaat tutkittavat – tehosteannoksen jälkeen

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

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

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

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

#### Vähintään 12-vuotiaat tutkittavat – myöhempien tehosteannosten jälkeen

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

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

Tutkimuksen 4 (faasi 3) alaryhmässä 305 vähintään 55-vuotiaista aikuista, jotka olivat saaneet kolme

Comirnaty-annosta, saivat Comirnaty-tehosteen (neljännen annoksen) 5-12 kuukautta kolmannen annoksen jälkeen. Comirnaty-tehosteannoksen (neljännen annoksen) saaneiden osallistujien mediaaniseuranta-aika oli vähintään 1,7 kuukautta tiedonkeruun katkaisupäivään 16. toukokuuta 2022 asti. Comirnaty-tehosteen (neljäs annos) yleinen turvallisuusprofiili vastasi edellisen Comirnaty-tehosteen (kolmas annos) turvallisuusprofiilia. Yleisimmät haittavaikutukset vähintään 55-vuotiailla osallistujilla olivat pistoskohdan kipu (> 60 %), väsymys (> 40 %), päänsärky (> 20 %), lihaskipu ja vilunväreet (> 10 %).

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

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

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

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

Elinjärjestelmä-luokka	Esiintymistiheys	Haittavaikutus
Veri ja imukudos	Yleinen	Lymfadenopatia <sup>a</sup>
Immuuni-järjestelmä	Melko harvinainen	Yliherkkyysoireet (esim. ihottuma, kutina, nokkosihottuma <sup>b</sup> , angioödeema <sup>b</sup> )
	Tunteeton	Anafylaksia
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Melko harvinainen	Ruokahalun heikentyminen
Psyykkiset häiriöt	Melko harvinainen	Unettomuus
Hermosto	Hyvin yleinen	Päänsärky
	Melko harvinainen	Heitehuimaus <sup>d</sup> ; letargia
	Harvinainen	Akuutti perifeerinen kasvohalvaus <sup>c</sup>
	Tunteeton	Parestesia <sup>d</sup> ; hypestesia <sup>d</sup>
Sydän	Hyvin harvinainen	Sydänlihastulehdus <sup>d</sup> ; sydänpussitulehdus <sup>d</sup>
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Ripuli <sup>d</sup>
	Yleinen	Pahoinvointi, oksentelu <sup>d</sup>
Iho ja ihonalainen kudos	Melko harvinainen	Liikahikoilu, yöhikoilu
	Tunteeton	Erythema multiforme <sup>d</sup>
Luusto, lihakset ja sidekudos	Hyvin yleinen	Nivelsärky, lihaskipu
	Melko harvinainen	Raajakipu <sup>c</sup>
Sukupuolielimet ja rinnat	Tunteeton	Runas kuukautisvuoto <sup>h</sup>
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Kipu injektio kohdassa, väsymys, vilunväristykset, kuume <sup>f</sup> , injektio kohdan turvotus
	Yleinen	Injektio kohdan punoitus
	Melko harvinainen	Voimattomuus, huonovointisuus, injektio kohdan kutina
	Tunteeton	Rokotetun raajan voimakas turvotus <sup>d</sup> , kasvojen turvotus <sup>g</sup>

- 5-vuotiailla ja sitä vanhemmilla tutkittavilla lymfadenopatian esiintymistiheyden raportoitiin olevan suurempi tehosteannoksen jälkeen ( $\leq 2,8\%$ ) kuin ensimmäisten rokoteannosten jälkeen ( $\leq 0,9\%$ ).
- Nokkosihottuman ja angioödeeman esiintymistiheysluokka oli harvinainen.
14. marraskuuta 2020 mennessä kliinisten tutkimusten turvallisuusseuranta-aikana akuuttia perifeeristä kasvohalvausta (eli pareesia) raportoitiin neljällä rokotetta saaneella COVID-19-mRNA-rokoteryhmässä. Kasvohalvaus alkoi päivänä 37 ensimmäisen rokoteannoksen jälkeen (rokotettu ei saanut toista annosta) ja päivinä 3, 9 ja 48 toisen annoksen jälkeen. Akuuttia perifeeristä kasvohalvausta (eli pareesia) ei raportoitu lumerokotteen saaneessa ryhmässä.
- Haittavaikutus määritetty myyntiintulon jälkeen.
- Koskee käsivartta, johon rokote annettiin.
- Kuumeeseen esiintymistiheys oli suurempi 2. annoksen kuin 1. annoksen jälkeen.
- Markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu kasvojen turvotusta rokotteen saaneilla henkilöillä, joille on aiemmin annettu ihonalaisia täyteaineinjektioita.
- Useimmat tapaukset eivät ole olleet vakavia, ja ne ovat olleet ohimeneviä.

#### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

##### Sydänlihastulehdus ja sydänpussitulehdus

Comirnaty-rokotuksen jälkeinen sydänlihastulehduksen riski on suurin nuorilla miehillä (ks. kohta 4.4).

Kahdessa laajassa eurooppalaisessa farmakoepidemiologisessa tutkimuksessa arvioitiin nuorten miesten suurentunutta sairastumisriskiä toisen Comirnaty-annoksen jälkeen. Yksi tutkimus osoitti, että



seitsemän päivän kuluttua toisesta annoksesta 12–29-vuotiailla miehillä esiintyi noin 0,265 (95 %:n luottamusväli 0,255–0,275) sydänlihastulehdustapausta enemmän 10 000:ta henkilöä kohti kuin rokottamattomilla henkilöillä. Toinen tutkimus osoitti, että 28 päivän kuluttua toisesta annoksesta 12–29-vuotiailla miehillä esiintyi noin 0,56 (95 %:n luottamusväli 0,37–0,74) ylimääräistä sydänlihastulehdusta 10 000:ta kohti rokottamattomiin henkilöihin verrattuna.

Rajalliset tiedot viittaavat siihen, että Comirnaty-rokotteen jälkeisen sydänlihäs- ja sydänpussitulehduksen riski on alhaisempi 5–11-vuotiailla kuin 12–17 -vuotiailla.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksesta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta ja ilmoittavan eränumeron, jos se on saatavilla.

### **4.9 Yliannostus**

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

Yliannostustapauksissa suositellaan tarkkailemaan elintoimintoja ja antamaan oireenmukaista hoitoa.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

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

#### Vaikutusmekanismi

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

#### Teho

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

#### Teho vähintään 16-vuotiailla henkilöillä – 2 annoksen jälkeen

Tutkimuksen 2 vaiheen 2/3 osiossa, joka perustui 14. marraskuuta 2020 mennessä kertyneisiin tietoihin, noin 44 000 osallistujaa satunnaistettiin tasaisesti saamaan joko kaksi COVID-19-mRNA-rokoteannosta tai kaksi lumerokoteannosta. Tehoanalyyseissa oli mukana henkilöitä, jotka saivat toisen rokotuksen 19–42 vuorokauden kuluttua ensimmäisestä rokotuksesta. Suurin osa (93,1 %)

rokotteen saajista sai toisen annoksen 19-23 vuorokautta ensimmäisen annoksen jälkeen. Osallistujia on suunniteltu seurattavan enintään 24 kuukautta 2. annoksen jälkeen COVID-19-suojan turvallisuuden ja tehon arvioimiseksi. Kliinisessä tutkimuksessa lumerokote ja COVID-19-mRNA-rokote voitiin antaa vähintään 14 vuorokautta ennen influenssarokotetta tai vähintään 14 vuorokautta sen jälkeen. Kliinisessä tutkimuksessa lumerokote tai COVID-19-mRNA-rokote voitiin antaa vähintään 60 vuorokautta ennen veri- tai plasmatuotteiden tai immunoglobuliinien antamista tai vähintään 60 vuorokautta sen jälkeen tutkimuksen päättymiseen asti.

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

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

Kliinisesti merkityksellisiä eroja ei rokotteen yleisessä tehossa ollut osallistujilla, joilla oli yksi tai useampi samanaikainen vaikean COVID-19:n riskiä lisäävä perussairaus (esim. astma, painoindeksi (BMI)  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, krooninen keuhkosairaus, diabetes mellitus, korkea verenpaine).

Tiedot rokotteen tehosta esitetään taulukossa 2.

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

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

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

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

a. N = Osallistujien lukumäärä ryhmässä.

- b. n1 = Päätetapahtuman määritelmän saavuttaneiden osallistujien lukumäärä.
- c. Kokonaisseuranta-aika 1 000 henkilövuotena kyseisen päätetapahtuman suhteen kaikilla osallistujilla, joilla oli mahdollisuus saavuttaa päätetapahtuma. COVID-19-tapausten keräysjakso alkoi 7 vuorokauden kuluttua annoksen 2 saamisesta ja päättyi seurantajakson loppuun.
- d. n2 = Osallistujien määrä, joilla oli mahdollisuus saavuttaa päätetapahtuma.
- e. Rokotteen tehon kaksisuuntainen luottamusväli (CI) määritettiin Clopper-Pearsonin menetelmällä ja on mukautettu seuranta-aikaan. Luottamusväliä (CI) ei ole korjattu kerrannaisuuden osalta.

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

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

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

Päivitettyt tiedot rokotteen tehosta esitetään taulukossa 3.

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

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

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

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

- a. N = Osallistujien lukumäärä ryhmässä.
- b. n1 = Päätetapahtuman määritelmän saavuttaneiden osallistujien lukumäärä.
- c. Kokonaisseuranta-aika 1 000 henkilövuotena kyseisen päätetapahtuman suhteen kaikilla osallistujilla, joilla oli mahdollisuus saavuttaa päätetapahtuma. COVID-19-tapausten keräysjakso alkoi 7 vuorokauden kuluttua annoksen 2 saamisesta ja päättyi seurantajakson loppuun.
- d. n2 = Osallistujien määrä, joilla oli mahdollisuus saavuttaa päätetapahtuma.

- e. Rokotteen tehon kaksisuuntainen 95 %:n luottamusväli (CI) määritettiin Clopper-Pearsonin menetelmällä ja on mukautettu seuranta-aikaan.
- f. Mukaan lukien 12–15-vuotiailla osallistujilla vahvistetut tapaukset: COVID-19-mRNA-rokoteryhmässä 0, lumeryhmässä 16.

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

Lisäksi päivitettyt tehon alaryhmäanalyysit osoittivat tehon piste-estimaattien olevan samankaltaisia sukupuolesta, etnisestä ryhmästä ja maantieteellisestä sijainnista riippumatta ja osallistujilla, joilla oli samanaikaisten sairauksien ja liikalihavuuden takia suuri vaikean COVID-19:n riski.

#### Teho vaikean COVID-19-sairauden estämisessä

Toissijaisten tehon päätetapahtumien päivitetty tehoanalyysit tukivat oletusta, että COVID-19-mRNA-rokotteesta on hyötyä vaikean COVID-19-sairauden estämisessä.

Rokotteen teho vaikean COVID-19-sairauden estämisessä esitetään 13. maaliskuuta 2021 saakka vain osallistujista, jotka olivat tai eivät olleet sairastaneet aiemmin SARS-CoV-2-infektiota (taulukko 4), sillä COVID-19-tapausten lukumäärä osallistujilla, joilla ei ollut ollut aiempaa SARS-CoV-2-infektiota, oli sama kuin osallistujilla, jotka olivat tai eivät olleet sairastaneet aiemmin SARS-CoV-2-infektiota sekä COVID-19-mRNA-rokotteen saaneissa ryhmässä että lumeryhmässä.

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

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

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

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

- levossa vaikean systeemisen sairauden kliinisiä merkkejä (hengitystiheys  $\geq 30$  hengitystä minuutissa, syketiheys  $\geq 125$  lyöntiä minuutissa, happisaturaatio  $\leq 93$  % huoneilmassa merenpinnan korkeudella tai valtimoveren happiosapaineen ja sisäänhengitysilman happipitoisuuden suhde  $< 300$  mmHg)
- hengitysvajaus [määritellään suurivirtauksisen happihoidon, ei-invasiivisen ventilaation, mekaanisen ventilaation tai veren kehonulkoisen happeuttamisen (ECMO) tarpeeksi]
- todisteita sokista (systolinen verenpaine  $< 90$  mmHg, diastolinen verenpaine  $< 60$  mmHg tai vasopressorien tarve)
- merkittävä akuutti munuaisten, maksan tai hermoston toimintahäiriö
- hoito teho-osastolla
- kuolema.

a. n1 = Päätetapahtuman määritelmän saavuttaneiden osallistujien lukumäärä.

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

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

- d. Teho arvioitiin 1. annoksen perusteella koko käytettävissä olevasta (modifioidusta hoitoaikeen mukaisesta) tehopopulaatiosta, johon sisältyivät kaikki vähintään yhden tutkimusrokoteannoksen saaneet satunnaistetut osallistujat.
- e. Kokonaisseuranta-aika 1 000 henkilövuotena kyseisen päätetapahtuman suhteen kaikilla osallistujilla, joilla oli mahdollisuus saavuttaa päätetapahtuma. COVID-19-tapausten keräysjakso alkoi 1. annoksen saamisesta ja päättyi seurantajakson loppuun.
- f. Tehon arviointi perustui arviointikelpoiseen tehopopulaatioon (7 vuorokautta), johon sisältyivät kaikki soveltuvat satunnaistetut osallistujat, jotka olivat saaneet kaikki tutkimusrokoteannokset satunnaistetuksi ennalta määritetyn aikaikkunan sisällä, ja joilla ei lääkärin arvion mukaan esiintynyt muita merkittäviä poikkeamia tutkimussuunnitelmasta.
- g. Kokonaisseuranta-aika 1 000 henkilövuotena kyseisen päätetapahtuman suhteen kaikilla osallistujilla, joilla oli mahdollisuus saavuttaa päätetapahtuma. COVID-19-tapausten keräysjakso alkoi 7 vuorokauden kuluttua annoksen 2 saamisesta ja päättyi seurantajakson loppuun.

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

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

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

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

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

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

#### Immunogeenisuus vähintään 18-vuotiailla osallistujilla – tehosteannoksen jälkeen

Comirnaty-tehosteannoksen tehokkuus perustui 50 % SARS-CoV-2:sta neutraloivien vasta-ainetitterien (NT50) arviointiin (USA\_WA1/2020) tutkimuksessa 2. Kyseisessä tutkimuksessa 2. tehosteannos annettiin 5–8 kuukautta (mediaani 7 kuukautta) toisen annoksen jälkeen.

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

**Taulukko 5. SARS-CoV-2-neutralointimääritys – NT50 (titteri) † (SARS-CoV-2 USA\_WA1/2020) – GMT ja serovasteprosentti 1 kuukausi tehosteannoksen jälkeen vs. 1 kuukausi perussarjan jälkeen – 18–55-vuotiaat osallistujat, joilla ei ollut todisteita infektiosta enintään 1 kuukausi tehosteannoksen jälkeen\* – tehosteannoksen osalta arviointikelpoinen immunogeenisuuspopulaatio<sup>±</sup>**

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

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

† SARS-CoV-2:n NT50 määritettiin SARS-CoV-2-viruksen mNeonGreen-mikroneutralisaatiomäärityksellä. Määrityksessä käytetään USA\_WA1/2020-kannasta johdettua fluoresoivaa raportoijavirusta, ja viruksen neutralisaatio luetaan Vero-soluista muodostuvasta yksisolukerroksesta. Näytteen NT50 määritetään resiprookkiseksi seerumilaimennokseksi, jossa 50 % viruksista on neutraloitu.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### Rokotteen suhteellinen teho vähintään 16-vuotiailla osallistujilla – tehostennoksen jälkeen

Tutkimukseen 4, joka oli lumekontrolloitu tehostetutkimus, osallistui noin 10 000 vähintään 16-vuotiaasta tutkimuksesta 2 rekrytoitua tutkittavaa, ja sen alustavissa tehoa koskeissa analyyseissä arvioitiin varmistettuja COVID-19-tapauksia, jotka todettiin vähintään 7 vuorokautta tehosteannoksen saamisen jälkeen tiedonkeruun määräpäivään, 5. lokakuuta 2021, mennessä, jolloin tehosteannoksen jälkeisen seuranta-ajan mediaani oli 2,5 kuukautta. Tehosteannos annettiin 5–13 kuukautta (mediaani 11 kuukautta) toisen annoksen jälkeen. Perussarjan jälkeen annetun Comirnaty-tehosteannoksen tehoa arvioitiin suhteessa lumetehosteryhmään, jossa tutkittavat olivat saaneet vain perussarjaan kuuluvat annokset.

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

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

<b>COVID-19:n ilmeneminen vähintään 7 vuorokautta tehosteannoksen jälkeen osallistujilla, joilla ei ollut todisteita aiemmasta SARS-CoV-2-infektiosta*</b>			
	<b>Comirnaty N<sup>a</sup>=4 695 tapausta n<sup>1</sup><sup>b</sup> Seuranta-aika<sup>c</sup> (n<sup>2</sup><sup>d</sup>)</b>	<b>Lumerokote N<sup>a</sup>=4 671 tapausta n<sup>1</sup><sup>b</sup> Seuranta-aika<sup>c</sup> (n<sup>2</sup><sup>d</sup>)</b>	<b>Rokotteen suhteellinen teho<sup>e</sup> % (95 %:n CI)</b>
COVID-19:n ilmeneminen vähintään 7 vrk tehosteannoksen jälkeen	6 0,823 (4 659)	123 0,792 (4 614)	95,3 (89,5; 98,3)

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

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

- N = Osallistujien lukumäärä ryhmässä.
- n<sup>1</sup> = Päätetapahtuman määritelmän saavuttaneiden osallistujien lukumäärä.
- Kokonaisseuranta-aika 1 000 henkilövuotena kyseisen päätetapahtuman suhteen kaikilla osallistujilla, joilla oli mahdollisuus saavuttaa päätetapahtuma. COVID-19-tapausten keräysjakso alkoi 7 vuorokauden kuluttua tehosteannoksen saamisesta ja päättyi seurantajakson loppuun.
- n<sup>2</sup> = Osallistujien määrä, joilla oli mahdollisuus saavuttaa päätetapahtuma.
- Rokotteen suhteellisen tehon kaksisuuntainen luottamusväli (CI) määritettiin Clopper-Pearsonin menetelmällä ja on mukautettu seuranta-aikaan.

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

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

ollut ilmoitettu aiempia SARS-CoV-2-infektiota, saivat Comirnaty-tehosteannoksen (30 mikrogrammaa). Comirnaty-tehoste tuotti neutraloivien titterien geometrinen keskiarvojen suhteen (GMR) 36- (Janssen), 12- (Moderna) ja 20- (Comirnaty) -kertaisen nousun suhteessa ensimmäiseen annokseen.

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

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

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

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

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

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

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



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

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

Huomautus: Mediaaniaika Comirnaty-valmisteen [30 mikrogrammaa] 3. annoksesta 4. annokseen on 4,0 kuukautta alatutkimuksen D kohortissa 2 ja 6,3 kuukautta alatutkimuksen E laajennetussa kohortissa. Huomautus: Alatutkimuksen D koko laajennettu potilasjoukko = kohortti 2 valvontaryhmää (sentinel group) lukuun ottamatta; Alatutkimuksen E immunogeenisuuden alaryhmä = rokoteryhmän laajennetusta kohortista satunnaisesti valitut 230 osallistujaa.

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

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

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

### Pediatriset potilaat

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

## **5.2 Farmakokinetiikka**

Ei oleellinen.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

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

### Yleinen toksisuus

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

### Genotoksisuus/karsinogeenisuus

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

## Lisääntymistoksisuus

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

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

((4-hydroksibutyryli)atsanediyyli)di(heksaani-6,1-diyyli)di(2-heksyyliidekanoaatti) (ALC-0315)

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

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

Kolesteroli

Kaliumkloridi

Kaliumdivetyfosfaatti

Natriumkloridi

Dinatriumfosfaattidihydraatti

Sakkarosi

Injektionesteisiin käytettävä vesi

Natriumhydroksidi (pH:n säätöön)

Kloorivetyhappo (pH:n säätöön)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

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

### **6.3 Kesto aika**

#### Avaamaton injektio pullo:

#### Pakastettu injektio pullo

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

2 vuoden pituisen kestoajan kuluessa avaamattomia injektio pulloja voi säilyttää ja kuljettaa lämpötilassa  $-25... -15$  °C yhden kerran enintään 2 viikon ajan, minkä jälkeen ne voi palauttaa lämpötilaan  $-90... -60$  °C.

Kun 195 rokotteen pakkausta säilytetään pakastettuna lämpötilassa  $-90... -60$  °C, se voidaan sulattaa joko lämpötilassa  $2-8$  °C kolmessa tunnissa tai yksittäiset injektio pullo voidaan sulattaa huoneenlämmössä (enintään  $30$  °C) 30 minuutissa.

#### Sulatettu injektio pullo

1 kuukausi lämpötilassa  $2-8$  °C 2 vuoden kestoajan sisällä.

Tästä 1 kuukauden kestoajasta lämpötilassa  $2-8$  °C enintään 48 tuntia saa kulu kuljetuksessa.

Ennen käyttöä avaamatonta injektio pulloa voi säilyttää enintään 2 tuntia lämpötilassa  $\leq 30$  °C.

Sulatettuja injektio pulloja voi käsitellä huoneenvalossa.

## **Sulatuksen jälkeen rokotetta ei saa pakastaa uudelleen.**

### Lämpötilapoikkeaman käsittely sen jälkeen, kun rokote on otettu pois pakastimesta

Säilyvyystiedot osoittavat, että avaamaton injektiopullo säilyy stabiilina enintään:

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

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

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

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

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

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

Kun injektiopullo poistetaan injektiopullotarjottimelta, se on sulatettava käyttöä varten.

### Laimennettu lääkevalmiste

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

## **6.4 Säilytys**

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

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

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

Sulatetun ja laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

$0,45\text{ ml}$  konsentraattia  $2\text{ ml}$ :n läpinäkyvä moniannosinjektiopullo (tyypin I lasia), jossa on tulppa (synteettistä bromobutyylikumia) ja muovinen violetti napsautuskorkki sekä alumiinitiiviste. Yksi injektiopullo sisältää 6 annosta, ks. kohta 6.6.

Pakkauskoko: 195 injektiopulloa

## 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

### Käsittelyohjeet ennen käyttöä

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

- **Tarkista**, että injektiopullossa on **muovinen violetti korkki** ja että valmisteen nimi on **Comirnaty 30 mikrogrammaa/annos injektiokonsentraatti, dispersiota varten** (12 vuotta ja vanhemmat).
- Jos injektiopullossa on toisen valmisteen nimi etiketissä, katso kyseisen annosmuodon valmisteyhteenvetoa.
- Injektiopullo säilytetään pakastettuna, ja sisältö on sulatettava ennen laimentamista. Pakastetut injektiopullot on siirrettävä sulamaan tilaan, jonka lämpötila on 2–8 °C; 195 injektiopullon pakkauksen sulamiseen voi kulua 3 tuntia. Pakastettuja injektiopulloja voi vaihtoehtoisesti sulattaa 30 minuutin ajan enintään 30 °C:n lämpötilassa välitöntä käyttöä varten.
- Avaamatonta injektiopulloa voi **säilyttää enintään 1 kuukauden lämpötilassa 2-8 °C**, jos pakkaukseen painettu viimeinen käyttöpäivämäärä (EXP) ei ylitä. Tästä 1 kuukauden kestoajasta lämpötilassa 2–8 °C enintään 48 tuntia saa kulua kuljetuksessa.
- Sulatetun injektiopullon on annettava lämmitä huoneenlämpöiseksi. Ennen käyttöä avaamatonta injektiopulloa voidaan säilyttää korkeintaan 2 tuntia enintään 30 °C:n lämpötilassa. Sulatettuja injektiopulloja voi käsitellä huoneenvalossa.

### Laimennus

- Kääntelee injektiopulloa varovasti 10 kertaa ennen laimentamista. Ei saa ravistaa.
- Ennen laimennusta sulatettu dispersio voi sisältää valkoisia tai vaaleita läpinäkymättömiä hajanaisia hiukkasia.
- Sulatettu rokote on laimennettava alkuperäisessä injektiopullossa **1,8 ml:lla natriumkloridia 9 mg/ml (0,9 %) -injektionesteellä, liuosta varten**, käyttämällä 21 gaugen tai ohuempaa neulaa ja aseptisiä tekniikoita.
- Injektiopullon paine on tasattava, ennen kuin neula poistetaan injektiopullosta, vetämällä 1,8 ml ilmaa tyhjiin laimennusruiskuun.
- Laimennettua dispersiota on käännettävä varovasti ylösalaisin 10 kertaa. Ei saa ravistaa.
- Laimennetun rokotteen pitäisi olla vaaleaa dispersiota, jossa ei näy hiukkasia. Älä käytä laimennettua rokotetta, jos siinä näkyy hiukkasia tai värimuutoksia.
- Laimennettua rokotetta sisältäviin injektiopulloihin on merkittävä asianmukainen **hävittämispäivämäärä ja -kellonaika**.
- **Laimennuksen jälkeen** säilytä lämpötilassa 2-30 °C ja käytä **6 tunnin** kuluessa, johon aikaan luetaan mukaan mahdollinen kuljetusaika.
- Laimennettua dispersiota ei saa pakastaa eikä ravistaa. Jos laimennettua dispersiota säilytetään jääkaapissa, sen on annettava lämmitä huoneenlämpöiseksi ennen käyttöä.

### 0,3 ml:n annosten valmisteleminen

- Laimennuksen jälkeen injektiopullo sisältää 2,25 ml rokotetta, josta voidaan vetää kuusi 0,3 ml:n annosta.
- Puhdista injektiopullon tulppa kertakäyttöisellä antiseptisellä vanulapulla noudattaen aseptistä tekniikkaa.
- Vedä ruiskuun 0,3 ml Comirnaty-valmistetta. Jotta yhdestä injektiopullosta saataisiin vedettyä kuusi annosta, on käytettävä **pienen kuolleiden tilavuuden ruiskuja ja/tai neuloja**. Ruisku- ja neulayhdistelmän kuollut tilavuus ei saa olla yli 35 mikrolitraa. Jos käytetään vakioruiskuja ja -neuloja, liuosta ei ehkä ole riittävästi, jotta yhdestä injektiopullosta voitaisiin vetää kuusi annosta.
- Jokaisessa annoksessa on oltava 0,3 ml rokotetta.
- Jos injektiopullossa jäljellä olevasta määrästä ei voida saada täyttä 0,3 ml:n annosta, hävitä injektiopullo ja mahdollinen yli jäänyt määrä.
- Hävitä käyttämätön rokote 6 tunnin sisällä laimennuksesta.

### Hävittäminen

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

### **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/20/1528/001

### **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

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

### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

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

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

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

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

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

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

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, dispersio.

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

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

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

Tätä rokotetta on käytettävä viranomaisten suositusten mukaisesti.

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

#### Vähintään 12-vuotiaat henkilöt

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

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

### Vaikeasti immuunipuutteiset, vähintään 12-vuotiaat henkilöt

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

### Pediatriset potilaat

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

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

### Iäkkäät

Iäkkäiden  $\geq 65$ -vuotiaiden henkilöiden annosta ei tarvitse muuttaa.

### Antotapa

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

Suosittelun antokohta on hartialihäs.

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

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

Ks. kohdasta 4.4 tehtävät varotoimet ennen rokotteiden antamista.

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

### Kerta-annosinjektiopullot

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

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

### Moniannosinjektiopullot

Comirnaty-moniannosinjektiopullot sisältävät kuusi 0,3 ml:n annosta rokotetta. Jotta yhdestä injektiopullosta saataisiin vedettyä 6 annosta, on käytettävä pienen kuolleen tilavuuden ruiskuja ja/tai neuloja. Ruisku- ja neulayhdistelmän kuollut tilavuus ei saa olla yli 35 mikrolitraa. Jos käytetään vakioruiskuja ja -neuloja, liuosta ei ehkä ole riittävästi, jotta yhdestä injektiopullosta voitaisiin vetää kuudes annos. Ruiskun ja neulan tyypistä riippumatta:

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

## **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

## **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

### Jäljitettävyys

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

### Yleisiä suosituksia

#### Yliherkkyys ja anafylaksia

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

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

#### Sydänlihastulehdus ja sydänpussitulehdus

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

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

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

#### Ahdistukseen liittyvät reaktiot

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

#### Samanaikainen sairaus

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

#### Trombosytopenia ja hyytymishäiriöt

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

#### Immuunipuutteiset henkilöt

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

#### Suojan kesto

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

#### Rokotteen tehon rajoitukset

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



#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

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

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Raskaus

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

##### Imetys

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

##### Hedelmällisyys

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

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

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

#### **4.8 Haittavaikutukset**

##### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

##### Vähintään 16-vuotiaat osallistujat – 2 annoksen jälkeen

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

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

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

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

#### 12–15-vuotiaat nuoret – 2 annoksen jälkeen

Tutkimuksen 2 pitkän aikavälin turvallisuusseurannan analyysiin sisältyneistä nuorista 2 260 (1 131 Comirnaty-ryhmässä ja 1 129 lumeryhmässä) oli 12–15-vuotiaita. Näistä nuorista 1 559:ää (786:ta Comirnaty-ryhmässä ja 773:a lumeryhmässä) on seurattu vähintään 4 kuukauden ajan toisen Comirnaty-annoksen jälkeen.

Comirnaty-valmisteen yleinen turvallisuusprofiili 12–15-vuotiailla nuorilla oli samankaltainen kuin vähintään 16-vuotiailla osallistujilla. 12–15-vuotiaiden, 2 annosta saaneiden nuorten yleisimpiä haittavaikutuksia olivat injektiokohdan kipu (> 90 %), väsymys ja päänsärky (> 70 %), lihaskipu ja vilunväristykset (> 40 %), nivelsärky ja kuume (> 20 %).

#### Vähintään 12-vuotiaat tutkittavat – tehosteannoksen jälkeen

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

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

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

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

#### Vähintään 12-vuotiaat tutkittavat – myöhempien tehosteannosten jälkeen

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

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

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

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

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

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

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

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

Elinjärjestelmä-luokka	Esiintymistiheys	Haittavaikutus
Veri ja imukudos	Yleinen	Lymfadenopatia <sup>a</sup>
Immuuni-järjestelmä	Melko harvinainen	Yliherkkyysoireet (esim. ihottuma, kutina, nokkosihottuma <sup>b</sup> , angioödeema <sup>b</sup> )
	Tuntematon	Anafylaksia
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Melko harvinainen	Ruokahalun heikentyminen
Psykkiset häiriöt	Melko harvinainen	Unettomuus
Hermosto	Hyvin yleinen	Päänsärky
	Melko harvinainen	Heitehuimaus <sup>d</sup> ; letargia
	Harvinainen	Akuutti perifeerinen kasvohalvaus <sup>c</sup>
	Tuntematon	Parestesia <sup>d</sup> ; hypestesia <sup>d</sup>
Sydän	Hyvin harvinainen	Sydänlihastulehdus <sup>d</sup> ; sydänpussitulehdus <sup>d</sup>
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Ripuli <sup>d</sup>
	Yleinen	Pahoinvointi, oksentelu <sup>d</sup>
Iho ja ihonalainen kudos	Melko harvinainen	Liikahikoilu, yöhikoilu
	Tuntematon	Erythema multiforme <sup>d</sup>
Luusto, lihakset ja sidekudos	Hyvin yleinen	Nivelsärky, lihaskipu
	Melko harvinainen	Raajakipu <sup>e</sup>
Sukupuolielimet ja rinnat	Tuntematon	Runsas kuukautisvuoto <sup>h</sup>
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Kipu injektio kohdassa, väsymys, vilunväristykset, kuume <sup>f</sup> , injektio kohdan turvotus
	Yleinen	Injektio kohdan punoitus
	Melko harvinainen	Voimattomuus, huonovointisuus, injektio kohdan kutina
	Tuntematon	Rokotetun raajan voimakas turvotus <sup>d</sup> , kasvojen turvotus <sup>g</sup>

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

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

#### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

##### Sydänlihastulehdus ja sydänpussitulehdus

Comirnaty-rokotuksen jälkeinen sydänlihastulehduksen riski on suurin nuorilla miehillä (ks. kohta 4.4).

Kahdessa laajassa eurooppalaisessa farmakoepidemiologisessa tutkimuksessa arvioitiin nuorten miesten suurentunutta sairastumisriskiä toisen Comirnaty-annoksen jälkeen. Yksi tutkimus osoitti, että seitsemän päivän kuluttua toisesta annoksesta 12–29-vuotiailla miehillä esiintyi noin 0,265 (95 %:n luottamusväli 0,255–0,275) sydänlihastulehdustapausta enemmän 10 000:ta henkilöä kohti kuin rokottamattomilla henkilöillä. Toinen tutkimus osoitti, että 28 päivän kuluttua toisesta annoksesta 12–29-vuotiailla miehillä esiintyi noin 0,56 (95 %:n luottamusväli 0,37–0,74) ylimääräistä sydänlihastulehdusta 10 000:ta kohti rokottamattomiin henkilöihin verrattuna.

Rajalliset tiedot viittaavat siihen, että Comirnaty-rokotteen jälkeisen sydänlihäs- ja sydänpussitulehduksen riski on alhaisempi 5–11-vuotiailla kuin 12–17 -vuotiailla.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta ja ilmoittavan eränumeron, jos se on saatavilla.

## **4.9 Yliannostus**

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

Yliannostustapauksissa suositellaan tarkkailemaan elintoimintoja ja antamaan oireenmukaista hoitoa.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

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

#### Vaikutusmekanismi

Comirnaty-valmisteen nukleosidimuokattu lähetti-RNA on pakattu lipidinanopartikkeleihin, jotka mahdollistavat ei-replikoituvan RNA:n toimittamisen isäntäsoluihin, jotta SARS-CoV-2-viruksen S-antigeenin suora lyhytaikainen ekspressio on mahdollista. mRNA koodaa kalvoankkuroitua täyspitkää S-antigeenia, jossa on kaksi pistemutaatiota keskihelikissä. Näiden kahden aminohapon mutaatio proliiniksi lukitsee S-proteiinin antigeenisesti suosiolliseen prefuusiokonformaatioon. Rokote saa

aikaan sekä neutraloivan vasta-ainevasteen että soluvälitteisen immuunivasteen piikkiantigeenia (S) vastaan. Vasteet voivat suojata COVID-19:ltä.

### Teho

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

### Teho vähintään 16-vuotiailla henkilöillä – 2 annoksen jälkeen

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

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

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

Kliinisesti merkityksellisiä eroja ei rokotteiden yleisessä tehossa ollut osallistujilla, joilla oli yksi tai useampi samanaikainen vaikean COVID-19:n riskiä lisäävä perussairaus (esim. astma, painoindeksi (BMI)  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup>, krooninen keuhkosairaus, diabetes mellitus, korkea verenpaine).

Tiedot rokotteiden tehosta esitetään taulukossa 2.

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

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

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

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

- N = Osallistujien lukumäärä ryhmässä.
- n<sup>1</sup> = Päätetapahtuman määritelmän saavuttaneiden osallistujien lukumäärä.
- Kokonaisseuranta-aika 1 000 henkilövuotena kyseisen päätetapahtuman suhteen kaikilla osallistujilla, joilla oli mahdollisuus saavuttaa päätetapahtuma. COVID-19-tapausten keräysjakso alkoi 7 vuorokauden kuluttua annoksen 2 saamisesta ja päättyi seurantajakson loppuun.
- n<sup>2</sup> = Osallistujien määrä, joilla oli mahdollisuus saavuttaa päätetapahtuma.
- Rokotteen tehon kaksisuuntainen luottamusväli (CI) määritettiin Clopper-Pearsonin menetelmällä ja on mukautettu seuranta-aikaan. Luottamusväliä (CI) ei ole korjattu kerrannaisuuden osalta.

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

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

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

Päivitettyt tiedot rokotteen tehosta esitetään taulukossa 3.

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

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

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

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

- N = Osallistujien lukumäärä ryhmässä.
- n1 = Päätetapahtuman määritelmän saavuttaneiden osallistujien lukumäärä.
- Kokonaisseuranta-aika 1 000 henkilövuotena kyseisen päätetapahtuman suhteen kaikilla osallistujilla, joilla oli mahdollisuus saavuttaa päätetapahtuma. COVID-19-tapausten keräysjakso alkoi 7 vuorokauden kuluttua annoksen 2 saamisesta ja päättyi seurantajakson loppuun.
- n2 = Osallistujien määrä, joilla oli mahdollisuus saavuttaa päätetapahtuma.
- Rokotteen tehon kaksisuuntainen 95 %:n luottamusväli (CI) määritettiin Clopper-Pearsonin menetelmällä ja on mukautettu seuranta-aikaan.
- Mukaan lukien 12–15-vuotiailla osallistujilla vahvistetut tapaukset: COVID-19-mRNA-rokoteryhmässä 0, lumeryhmässä 16.

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

Lisäksi päivitetty tehoanalyysit osoittivat tehon piste-estimaattien olevan samankaltaisia sukupuolesta, etnisestä ryhmästä ja maantieteellisestä sijainnista riippumatta ja osallistujilla, joilla oli samanaikaisten sairauksien ja liikalihavuuden takia suuri vaikean COVID-19:n riski.

#### Teho vaikean COVID-19-sairauden estämisessä

Toissijaisten tehon päätetapahtumien päivitetty tehoanalyysit tukivat oletusta, että COVID-19-mRNA-rokotteesta on hyötyä vaikean COVID-19-sairauden estämisessä.

Rokotteen teho vaikean COVID-19-sairauden estämisessä esitetään 13. maaliskuuta 2021 saakka vain osallistujista, jotka olivat tai eivät olleet sairastaneet aiemmin SARS-CoV-2-infektio (taulukko 4), sillä COVID-19-tapausten lukumäärä osallistujilla, joilla ei ollut ollut aiempaa SARS-CoV-2-infektiota, oli sama kuin osallistujilla, jotka olivat tai eivät olleet sairastaneet aiemmin SARS-CoV-2-

infektion sekä COVID-19-mRNA-rokotteen saaneissa ryhmässä että lumeryhmässä.

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

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

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

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

- levossa vaikean systeemisen sairauden kliinisiä merkkejä (hengitystiheys  $\geq 30$  hengitystä minuutissa, syketiheys  $\geq 125$  lyöntiä minuutissa, happisaturaatio  $\leq 93$  % huoneilmassa merenpinnan korkeudella tai valtimoveren happiosapaineen ja sisäänhengitysilman happipitoisuuden suhde  $< 300$  mmHg)
- hengitysvajaus [määritellään suurivirtauksisen happihoidon, ei-invasiivisen ventilaation, mekaanisen ventilaation tai veren kehonulkoisen happeuttamisen (ECMO) tarpeeksi]
- todisteita sokista (systolinen verenpaine  $< 90$  mmHg, diastolinen verenpaine  $< 60$  mmHg tai vasopressorien tarve)
- merkittävä akuutti munuaisten, maksan tai hermoston toimintahäiriö
- hoito teho-osastolla
- kuolema.

a. n1 = Päätetapahtuman määritelmän saavuttaneiden osallistujien lukumäärä.

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

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

d. Teho arvioitiin 1. annoksen perusteella koko käytettävissä olevasta (modifioidusta hoitoaikaan mukaisesta) tehopopulaatiosta, johon sisältyivät kaikki vähintään yhden tutkimusrokoteannoksen saaneet satunnaistetut osallistajat.

e. Kokonaisseuranta-aika 1 000 henkilövuotena kyseisen päätetapahtuman suhteen kaikilla osallistujilla, joilla oli mahdollisuus saavuttaa päätetapahtuma. COVID-19-tapausten keräysjakso alkoi 1. annoksen saamisesta ja päättyi seurantajakson loppuun.

f. Tehon arviointi perustui arviointikelpoiseen tehopopulaatioon (7 vuorokautta), johon sisältyivät kaikki soveltuvat satunnaistetut osallistajat, jotka olivat saaneet kaikki tutkimusrokoteannokset satunnaistetusti ennalta määritetyn aikaikkunan sisällä, ja joilla ei lääkärin arvion mukaan esiintynyt muita merkittäviä poikkeamia tutkimussuunnitelmasta.

g. Kokonaisseuranta-aika 1 000 henkilövuotena kyseisen päätetapahtuman suhteen kaikilla osallistujilla, joilla oli mahdollisuus saavuttaa päätetapahtuma. COVID-19-tapausten keräysjakso alkoi 7 vuorokauden kuluttua annoksen 2 saamisesta ja päättyi seurantajakson loppuun.

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

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

Tehoanalyysija päivitettiin lisäämällä sokkoutetun lumelääkekontrolloidun seurantajakson aikana



ilmenneitä uusia varmistettuja COVID-19-tapauksia, jolloin tehopopulaation seuranta-aika oli enintään 6 kuukautta 2. annoksen jälkeen.

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

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

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

#### Immunogeenisuus vähintään 18-vuotiailla osallistujilla – tehosteannoksen jälkeen

Comirnaty-tehosteannoksen tehokkuus perustui 50 % SARS-CoV-2:sta neutraloivien vasta-ainetitterien (NT50) arviointiin (USA\_WA1/2020) tutkimuksessa 2. Kyseisessä tutkimuksessa tehosteannos annettiin 5–8 kuukautta (mediaani 7 kuukautta) toisen annoksen jälkeen.

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

**Taulukko 5. SARS-CoV-2-neutralointimääritys – NT50 (titteri) <sup>†</sup> (SARS-CoV-2 USA\_WA1/2020) – GMT ja serovasteprosentti 1 kuukausi tehosteannoksen jälkeen vs. 1 kuukausi perussarjan jälkeen – 18–55-vuotiaat osallistujat, joilla ei ollut todisteita infektiosta enintään 1 kuukausi tehosteannoksen jälkeen\* – tehosteannoksen osalta arviointikelpoinen immunogeenisuuspopulaatio<sup>‡</sup>**

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

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

- † SARS-CoV-2:n NT50 määritettiin SARS-CoV-2-viruksen mNeonGreen-mikroneutralisaatiomäärityksellä. Määrityksessä käytetään USA\_WA1/2020-kannasta johdettua fluoresoivaa raportoijavirusta, ja viruksen neutralisaatio luetaan Vero-soluista muodostuvasta yksisolukerroksesta. Näytteen NT50 määritetään resiprookkiseksi seerumilaimennokseksi, jossa 50 % viruksista on neutraloitu.
- \* Analyysieihin sisällytettiin osallistujat, joilla ei ollut serologisia tai virologisia todisteita (enintään 1 kuukausi Comirnaty-tehosteannoksen jälkeen) aiemmasta SARS-CoV-2-infektiosta (eli negatiivinen N-proteiiniin sitoutuva vasta-aine [seerumi], eikä NAAT-testillä [nenänielunäyte] todettua SARS-CoV-2-infektiota) ja jotka saivat negatiivisen tuloksen NAAT-testistä (nenänielunäyte) kaikilla aikataulun ulkopuolisilla käynneillä enintään 1 kuukausi tehosteannoksen jälkeen.
- ± Kaikki soveltuvat osallistujat, jotka olivat saaneet 2 Comirnaty-annosta alkuperäisen satunnaistamisen mukaisesti ja joiden 2. annos oli annettu ennalta määritetyn aikaikkunan sisällä (19–42 vuorokautta 1. annoksen jälkeen), ja jotka saivat Comirnaty-tehosteannoksen, ja joilta oli saatavilla vähintään yksi pätevä ja varma immunogeenisuustulos tehosteannoksen jälkeen asianmukaisen aikaikkunan sisällä (28–42 vuorokautta tehosteannoksen jälkeen) otetusta verikokeesta, ja joilla ei lääkärin arvion mukaan esiintynyt muita merkittäviä poikkeamia tutkimussuunnitelmasta.
- n = Niiden osallistujien lukumäärä, joilta oli saatavilla päteviä ja varmoja määritystuloksia molemmista näytteenottoajankohdista määritetyn aikaikkunan puitteissa.
  - GMT-arvot ja kaksisuuntaiset 95 %:n luottamusvälit laskettiin korottamalla potenssiin titterien logaritmikeskiarvot ja vastaavat luottamusvälit (perustuu Studentin t-jakaumaan). LLOQ:n alapuolelle jäävien määritystulosten arvoksi määritettiin  $0,5 \times \text{LLOQ}$ .
  - GMR-arvot ja kaksisuuntaiset 97,5 %:n luottamusvälit laskettiin korottamalla potenssiin määrittämisen logaritmien keskiarvot ja vastaavat luottamusvälit (perustuu Studentin t-jakaumaan).
  - Samanveroisuus todettiin, jos GMR:n kaksisuuntaisen 97,5 %:n luottamusvälin alaraja oli  $> 0,67$  ja GMR:n piste-estimaatti oli  $\geq 0,80$ .
  - n = Niiden osallistujien lukumäärä, joilta oli saatavilla päteviä ja varmoja tuloksia kyseisestä määrittämisestä lähtötilanteessa, 1 kuukausi 2. annoksen jälkeen ja 1 kuukausi tehosteannoksen jälkeen määritetyn aikaikkunan puitteissa. Nämä arvot ovat prosenttilaskelmien nimittäjiä.
  - Niiden osallistujien lukumäärä, joilla todettiin kyseisessä määrittämisessä serovaste tietyn annoksen / näytteenottoajankohdan kohdalla. Eksakti kaksisuuntainen luottamusväli, joka perustuu Clopper-Pearsonin menetelmään.
  - Suhteellisten osuuksien ero, joka ilmaistaan prosenttilukuna (1 kuukausi tehosteannoksen jälkeen – 1 kuukausi toisen annoksen jälkeen).
  - Mukautettu Waldin kaksisuuntainen luottamusväli suhteellisten osuuksien erolle, ilmaistaan prosenttilukuna.
  - Samanveroisuus todettiin, jos prosenttilukujen eron kaksisuuntaisen 97,5 %:n luottamusvälin alaraja oli  $> -10 \%$ .

#### Rokotteen suhteellinen teho vähintään 16-vuotiailla osallistujilla – tehosteannoksen jälkeen

Tutkimukseen 4, joka oli lumekontrolloitu tehostetutkimus, osallistui noin 10 000 vähintään 16-vuotiasta tutkimuksesta 2 rekrytoitua tutkittavaa, ja sen alustavissa tehoa koskevissa analyysissä arvioitiin varmistettuja COVID-19-tapauksia, jotka todettiin vähintään 7 vuorokautta tehosteannoksen saamisen jälkeen tiedonkeruun määräpäivään, 5. lokakuuta 2021, mennessä, jolloin tehosteannoksen jälkeisen seuranta-ajan mediaani oli 2,5 kuukautta. Tehosteannos annettiin 5–13 kuukautta (mediaani 11 kuukautta) toisen annoksen jälkeen. Perussarjan jälkeen annetun Comirnaty-tehosteannoksen tehoa arvioitiin suhteessa lumetehosteryhmään, jossa tutkittavat olivat saaneet vain perussarjaan kuuluvat annokset.

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

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

COVID-19:n ilmeneminen vähintään 7 vuorokautta tehosteannoksen jälkeen osallistujilla, joilla ei ollut todisteita aiemmasta SARS-CoV-2-infektiosta*			
	Comirnaty N <sup>a</sup> =4 695 tapausta n <sup>1</sup> <sup>b</sup> Seuranta-aika <sup>c</sup> (n <sup>2</sup> <sup>d</sup> )	Lumerokote N <sup>a</sup> =4 671 tapausta n <sup>1</sup> <sup>b</sup> Seuranta-aika <sup>c</sup> (n <sup>2</sup> <sup>d</sup> )	Rokotteen suhteellinen teho <sup>e</sup> % (95 %-n CI <sup>f</sup> )
COVID-19:n ilmeneminen vähintään 7 vrk tehosteannoksen jälkeen	6 0,823 (4 659)	123 0,792 (4 614)	95,3 (89,5; 98,3)

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

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

- N = Osallistujien lukumäärä ryhmässä.
- n<sup>1</sup> = Päätetapahtuman määritelmän saavuttaneiden osallistujien lukumäärä.
- Kokonaisseuranta-aika 1 000 henkilövuotena kyseisen päätetapahtuman suhteen kaikilla osallistujilla, joilla oli mahdollisuus saavuttaa päätetapahtuma. COVID-19-tapausten keräysjakso alkoi 7 vuorokauden kuluttua tehosteannoksen saamisesta ja päättyi seurantajakson loppuun.
- n<sup>2</sup> = Osallistujien määrä, joilla oli mahdollisuus saavuttaa päätetapahtuma.
- Rokotteen suhteellisen tehon kaksisuuntainen luottamusväli (CI) määritettiin Clopper-Pearsonin menetelmällä ja on mukautettu seuranta-aikaan.

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

Comirnaty-tehosteannoksen (30 mikrogrammaa) tehoa henkilöillä, jotka olivat saaneet perussarjan jollakin toisella myyntiluvallisella COVID-19-rokotteella (heterologinen tehosteannos), päätettiin Yhdysvalloissa toteutetun National Institutes of Healthin (NIH) itsenäisen faasin 1/2 avoimen tutkimuksen (NCT04889209) perusteella. Kyseisessä tutkimuksessa aikuiset (ikä 19–80 vuotta), jotka olivat saaneet Modernan 100 mikrogrammaa kahden rokotteen perussarjan (N = 51, keski-ikä 54±17), Janssenin kerta-annoksen (N = 53, keski-ikä 48±14) tai Comirnatyn 30 mikrogrammaa kahden rokotteen perussarjan (N = 50, keski-ikä 50±18) vähintään 12 viikkoa ennen kirjautumista ja joilla ei ollut ilmoitettu aiempia SARS-CoV-2-infektiota, saivat Comirnaty-tehosteannoksen (30 mikrogrammaa). Comirnaty-tehoste tuotti neutraloivien titterien geometrinen keskiarvojen suhteen (GMR) 36- (Janssen), 12- (Moderna) ja 20- (Comirnaty) -kertaisen nousun suhteessa ensimmäiseen annokseen.

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

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

Tutkimuksen 4 alaryhmän välialalyysissä (alaturkimus E) 305 yli 55-vuotiaasta tutkittavaa, jotka olivat aiemmin saaneet kolme Comirnaty-annosta, saivat tehosteannoksen (neljännen annoksen) Comirnaty-

valmistetta (30 mikrogrammaa) 5-12 kuukautta kolmannen annoksen jälkeen. Alaryhmän immunogeenisuustiedot esitetään taulukossa 7.

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

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

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

GMT	Annos/ näytteenoton aikapiste <sup>a</sup>	Alatutkimus D (ikä 18 – ≤ 55 vuotta) Comirnaty 30 mikrogrammaa		Alatutkimus E (ikä > 55 vuotta) Comirnaty 30 mikrogrammaa	
		N <sup>b</sup>	GMT (95 %:n CI <sup>d</sup> )	N <sup>b</sup>	GMT (95 %:n CI <sup>d</sup> )
SARS-CoV-2 neutralointimääritys – Omicron BA.1 – NT50 (titleri)	1/ennen rokotusta	226	315,0 (269,0; 368,9)	167	67,5 (52,9; 86,3)
	1/1 kuukausi	228	1 063,2 (935,8; 1 207,9)	163	455,8 (365,9; 567,6)
SARS-CoV-2 neutralointimääritys – referenssikanta – NT50 (titleri)	1/ennen rokotusta	226	3 999,0 (3 529,5; 4 531,0)	179	1 389,1 (1 142,1; 1 689,5)
	1/1 kuukausi	227	12 009,9 (10 744,3; 13 424,6)	182	5 998,1 (5 223,6; 6 887,4)
<b>Serovasteprosentti 1 kuukausi 4. annoksen jälkeen</b>		N <sup>c</sup>	n <sup>e</sup> (%) (95 %:n CI <sup>f</sup> )	N <sup>c</sup>	n <sup>e</sup> (%) (95 %:n CI <sup>f</sup> )
SARS-CoV-2 neutralointimääritys – Omicron BA.1 – NT50 (titleri)	1/1 kuukausi	226	91 (40,3 %) (33,8; 47,0)	149	85 (57,0 %) (48,7; 65,1)
SARS-CoV-2 neutralointimääritys – referenssikanta – NT50 (titleri)	1/1 kuukausi	225	76 (33,8 %) (27,6; 40,4)	179	88 (49,2 %) (41,6; 56,7)

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

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

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

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

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

a. Tutkimussuunnitelmassa määritelty ajankohta verinäytteen ottamiselle.

- b.  $n$  = Osallistujien lukumäärä, joilta oli saatavilla päteviä ja varmoja määrittystuloksia valituille määrittäyksille annettuna ajankohtana.
- c.  $n$  = Osallistujien lukumäärä, joilta oli saatavilla päteviä ja varmoja määrittystuloksia valituille määrittäyksille sekä rokotusta edeltävässä aikapisteessä että annettuna ajankohtana.
- d. GMT-arvot ja kaksisuuntaiset 95 %:n luottamusvälit laskettiin korottamalla potenssiin titterien logaritmikeskiarvot ja vastaavat luottamusvälit (perustuu Studentin t-jakaumaan). LLOQ:n alapuolelle jäävien määrittystulosten arvoksi määritettiin  $0,5 \times \text{LLOQ}$ .
- e. Niiden osallistujien lukumäärä, joilla todettiin kyseisessä määrittäyksessä serovaste tietyn näytteenottoajankohdan kohdalla.
- f. Eksakti kaksisuuntainen luottamusväli, joka perustuu Clopper-Pearsonin menetelmään.

### Pediatriiset potilaat

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

## **5.2 Farmakokinetiikka**

Ei oleellinen.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

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

### Yleinen toksisuus

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

### Genotoksisuus/karsinogeenisuus

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

### Lisääntymistoksisuus

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

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

((4-hydroksibutyryli)atsanediyyli)di(heksaani-6,1-diyyli)di(2-heksyyli)dekanoaatti (ALC-0315)

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

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

Kolesteroli

Trometamoli

Trometamolihydrokloridi

Sakkaroosi

Injektionesteisiin käytettävä vesi

## 6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

## 6.3 Kesto aika

Avaamaton injektio pullo:

Pakastettu injektio pullo

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

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

*Kerta-annosinjektio pullot*

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

*Moniannosinjektio pullot*

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

Sulatettu injektio pullo

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

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

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

**Sulatuksen jälkeen rokotetta ei saa pakastaa uudelleen.**

Lämpötilapoikkeaman käsittely jääkaapissa säilyttämisen aikana

- Säilyvyystiedot osoittavat, että avaamaton injektio pullo säilyy stabiilina enintään 10 viikkoa säilytettäessä lämpötilassa  $-2...2$  °C, 10 viikon ( $2-8$  °C) säilytysjakson aikana.
- Säilyvyystiedot osoittavat, että injektio pulloa voidaan säilyttää enintään 24 tuntia lämpötilassa  $8...30$  °C, sisältäen enintään 12 tuntia ensimmäisen annoksen ottamisen jälkeen.

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

Avattu injektio pullo

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

## 6.4 Säilytys

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

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

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

## 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

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

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

Kerta-annosinjektiopullon pakkauskoko: 10 injektiopulloa.

Moniannosinjektiopullon pakkauskoot: 10 injektiopulloa tai 195 injektiopulloa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

### Käsittelyohjeet ennen käyttöä

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

- **Tarkista**, että injektiopullossa on **muovinen harmaa korkki** ja että valmisteiden nimi on **Comirnaty 30 mikrogrammaa/annos injektioeste, dispersio** (12 vuotta täyttäneet ja sitä vanhemmat).
- Jos injektiopullossa on toisen valmisteiden nimi etiketissä, katso kyseisen valmistemuodon valmisteyhteenvetoa.
- Jos injektiopullo säilytetään pakastettuna, sisältö on sulatettava ennen käyttöä. Pakastetut injektiopullot on siirrettävä sulamaan tilaan, jonka lämpötila on  $2-8\text{ °C}$ . Injektiopullojen on oltava kokonaan sulaneita ennen käyttöä.
  - Kerta-annosinjektiopullot: 10 kerta-annosinjektiopulloa sisältävän pakkauksen sulamiseen voi kulua 2 tuntia.
  - Moniannosinjektiopullot: 10 moniannosinjektiopulloa sisältävän pakkauksen sulamiseen voi kulua 6 tuntia.
- Kun injektiopullot siirretään säilytykseen lämpötilaan  $2-8\text{ °C}$ , pahvikotelon viimeinen käyttöpäivä on päivitettävä.
- Avaamattomat injektiopullot voidaan **säilyttää enintään 10 viikon ajan lämpötilassa  $2-8\text{ °C}$** , jos pakkaukseen painettu viimeinen käyttöpäivämäärä (EXP) ei ylitä.
- Yksittäisiä pakastettuja injektiopulloja voi vaihtoehtoisesti sulattaa 30 minuutin ajan enintään  $30\text{ °C}$ :n lämpötilassa.
- Ennen käyttöä avaamattomia injektiopulloja voidaan säilyttää korkeintaan 12 tuntia enintään  $30\text{ °C}$ :n lämpötilassa. Sulatettuja injektiopulloja voi käsitellä huoneenvalossa.

### 0,3 ml:n annosten valmisteleminen

- Sekoita kääntelemällä varovasti ylösalaisin 10 kertaa ennen käyttöä. Ei saa ravistaa.
- Ennen sekoitusta sulatettu dispersio voi sisältää valkoisia tai vaaleita läpinäkymättömiä hajanaisia hiukkasia.
- Sekoittamisen jälkeen rokotteen pitäisi olla vaaleaa dispersiota, jossa ei näy hiukkasia. Älä käytä rokotetta, jos siinä näkyy hiukkasia tai värimuutoksia.

- Tarkista, onko kyseessä kerta- vai moniannosinjektiopullo, ja noudata soveltuvia alla olevia ohjeita:
  - Kerta-annosinjektiopullot
    - Vedä yksi 0,3 ml:n annos rokotetta.
    - Hävitä injektiopullo ja mahdollinen yli jäänyt määrä.
  - Moniannosinjektiopullot
    - Yksi moniannosinjektiopullo sisältää kuusi 0,3 ml:n annosta.
    - Puhdista injektiopullon tulppa kertakäyttöisellä antiseptisellä vanulapulla noudattaen aseptista tekniikkaa.
    - Vedä ruiskuun 0,3 ml Comirnaty-valmistetta.

Jotta yhdestä injektiopullosta saataisiin vedettyä kuusi annosta, on käytettävä **pienen kuolleiden tilavuuden ruiskuja ja/tai neuloja**. Ruisku- ja neulayhdistelmän kuollut tilavuus ei saa olla yli 35 mikrolitraa. Jos käytetään vakioruiskuja ja -neuloja, liuosta ei ehkä ole riittävästi, jotta yhdestä injektiopullosta voitaisiin vetää kuusi annosta.
- Jokaisessa annoksessa on oltava 0,3 ml rokotetta.
- Jos injektiopullossa jäljellä olevasta määrästä ei voida saada täyttä 0,3 ml:n annosta, hävitä injektiopullo ja mahdollinen yli jäänyt määrä.
- Kirjaa asianomainen päivämäärä/kellonaika injektiopulloon. Hävitä käyttämätön rokote 12 tunnin sisällä ensimmäisen annoksen ottamisesta.

#### Hävittäminen

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## 7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

## 8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Kerta-annosinjektiopullot  
 EU/1/20/1528/013

Moniannosinjektiopullot  
 EU/1/20/1528/002  
 EU/1/20/1528/003

## 9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

## 10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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



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

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Comirnaty 10 mikrogrammaa/annos injektiokonsentraatti, dispersiota varten  
COVID-19-mRNA-rokote

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Tämä on moniannosinjektiopullo, jossa on oranssi korkki, ja jonka sisältö on laimennettava ennen käyttöä.

Yksi injektiopullo (1,3 ml) sisältää kymmenen 0,2 ml:n annosta laimennuksen jälkeen, ks. kohdat 4.2 ja 6.6.

Yksi annos (0,2 ml) sisältää 10 mikrogrammaa totsinaameraania, COVID-19-mRNA-rokotetta (nukleosidimuokattu, pakattuna lipidinanopartikkeleihin).

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

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

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Comirnaty 10 mikrogrammaa/annos injektiokonsentraatti, dispersiota varten, on tarkoitettu 5–11-vuotiaiden lasten aktiiviseen immunisaatioon SARS-CoV-2-viruksen aiheuttamaa COVID-19:ää vastaan.

Tätä rokotetta on käytettävä viranomaisten suositusten mukaisesti.

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

#### 5–11-vuotiaat (5-vuotiaista alle 12-vuotiaisiin) lapset

Comirnaty 10 mikrogrammaa/annos injektoidaan laimentamisen jälkeen lihakseen yksittäisenä 0,2 ml:n annoksena 5–11-vuotiaille lapsille aikaisemmasta COVID-19-rokotusstatuksesta riippumatta (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

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

### Vaikeasti immuunipuutteiset, vähintään 5-vuotiaat henkilöt

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

Comirnaty 10 mikrogrammaa/annos -rokotetta saa käyttää ainoastaan 5–11-vuotiaille lapsille.

### Pediatriset potilaat

Valmisteesta on olemassa pediatria annosmuotoja, jotka on tarkoitettu 6 kuukauden – 4 vuoden ikäisille lapsille ja imeväisille. Katso lisätietoja muiden annosmuotojen valmisteyhteenvedosta.

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

### Antotapa

Comirnaty 10 mikrogrammaa/annos injektiokonsentraatti, dispersiota varten, annetaan lihakseen laimennuksen jälkeen (ks. kohta 6.6).

Comirnaty-injektiopullot sisältävät laimennuksen jälkeen kymmenen 0,2 ml:n annosta rokotetta. Jotta yhdestä injektiopullostsa saataisiin vedettyä 10 annosta, on käytettävä pienen kuolleen tilavuuden ruiskuja ja/tai neuloja. Ruisku- ja neulayhdistelmän kuollut tilavuus ei saa olla yli 35 mikrolitraa. Jos käytetään vakioruiskuja ja -neuloja, liuosta ei ehkä ole riittävästi, jotta yhdestä injektiopullostsa voitaisiin vetää kymmenes annos. Ruiskun ja neulan tyypistä riippumatta:

- jokaisessa annoksessa on oltava 0,2 ml rokotetta
- jos injektiopullossa jäljellä olevasta määrästä ei voida saada täyttä 0,2 ml:n annosta, hävitä injektiopullo ja mahdollinen yli jäänyt määrä
- älä yhdistä eri injektiopulloista yli jäänyttä rokotetta keskenään.

Suositteltu antokohta on hartialihäs.

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

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

Ks. kohdasta 4.4 tehtävät varotoimet ennen rokotteen antamista.

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

## **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

## **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

### Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyuden parantamiseksi on annetun valmisteiden nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

### Yleisiä suosituksia

#### Yliherkkyys ja anafylaksia

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

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

### Sydänlihastulehdus ja sydänpussitulehdus

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

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

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

### Ahdistukseen liittyvät reaktiot

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

### Samanaikainen sairaus

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

### Trombosytopenia ja hyytymishäiriöt

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

### Immuunipuutteiset henkilöt

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

### Suojan kesto

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

### Rokotteen tehon rajoitukset

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

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

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

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Raskaus

Suuri määrä havainnointitietoa naisista, jotka saivat Comirnaty-rokotteen raskauden toisella tai

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

#### Imetys

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

#### Hedelmällisyys

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

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

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

### **4.8 Haittavaikutukset**

#### Turvallisuusprofiilin yhteenvedo

##### 5–11-vuotiaat (5-vuotiaista alle 12-vuotiaisiin) lapset – 2 annoksen jälkeen

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

Comirnaty-valmisteen yleinen turvallisuusprofiili 5–11-vuotiailla osallistujilla oli samankaltainen kuin vähintään 16-vuotiailla osallistujilla. Yleisimmät haittavaikutukset kaksi annosta saaneilla 5–11-vuotiailla lapsilla olivat injektiokohdan kipu (> 80 %), väsymys (> 50 %), päänsärky (> 30 %), injektiokohdan punoitus ja turvotus ( $\geq$  20 %), lihaskipu, vilunväristykset ja ripuli (> 10 %).

##### 5–11-vuotiaat (5-vuotiaista alle 12-vuotiaisiin) lapset – tehosteannoksen jälkeen

Tutkimuksen 3 alaryhmässä yhteensä 401 iältään 5–11-vuotiaasta lasta sai Comirnaty 10 mikrog -tehosteannoksen vähintään 5 kuukautta (vaihteluväli 5–9 kuukautta) perussarjan saamisen jälkeen. Tutkimuksen 3 faasien 2/3 alaryhmän analyysi perustuu tiedonkeruun katkaisupäivään, 22. maaliskuuta 2022 mennessä kerättyihin tietoihin (seuranta-ajan mediaani 1,3 kuukautta).

Tehosteannoksen yleinen turvallisuusprofiili vastasi perussarjan jälkeen havaittua turvallisuusprofiilia. 5–11-vuotiaiden lasten yleisimmät haittavaikutukset olivat injektiokohdan kipu (> 70 %), väsymys (> 40 %), päänsärky (> 30 %), lihaskipu, vilunväristykset, injektiokohdan punoitus ja turvotus (> 10 %).

##### 12–15-vuotiaat nuoret – 2 annoksen jälkeen

Tutkimuksen 2 pitkän aikavälin turvallisuusseurannan analyysiin sisältyneistä nuorista 2 260 (1 131 Comirnaty -ryhmässä ja 1 129 lumeryhmässä) oli 12–15-vuotiaita. Näistä nuorista 1 559:ää (786:ta Comirnaty-ryhmässä ja 773:a lumeryhmässä) on seurattu vähintään 4 kuukauden ajan toisen annoksen jälkeen.

Comirnaty-valmisteen yleinen turvallisuusprofiili 12–15-vuotiailla nuorilla oli samankaltainen kuin vähintään 16-vuotiailla osallistujilla. 12–15-vuotiaiden, 2 annosta saaneiden nuorten yleisimpiä

haittavaikutuksia olivat injektiokohdan kipu (> 90 %), väsymys ja päänsärky (> 70 %), lihaskipu ja vilunväristykset (> 40 %), nivelsärky ja kuume (> 20 %).

#### Vähintään 16-vuotiaat osallistujat – 2 annoksen jälkeen

Tutkimuksessa 2 yhteensä 22 026 vähintään 16-vuotiasta koehenkilöä sai ainakin yhden Comirnaty 30 mikrogrammaa -annoksen ja yhteensä 22 021 vähintään 16-vuotiasta koehenkilöä sai lumerokotteen (mukaan lukien rokotusryhmän 138 ja lumerokoteryhmän 145 nuorta 16- ja 17-vuotiasta). Yhteensä 20 519 vähintään 16-vuotiasta koehenkilöä sai kaksi Comirnaty-annosta.

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

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

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

#### Vähintään 12-vuotiaat tutkittavat – tehosteannoksen jälkeen

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

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

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

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

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

**Taulukko vähintään 5-vuotiailla esiintyneistä haittavaikutuksista kliinisten tutkimusten ja myyntiintulon jälkeisen kokemuksen perusteella**

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

**Taulukko 1. Vähintään 5-vuotiailla esiintyneet haittavaikutukset Comirnaty-valmisteen kliinisissä tutkimuksissa ja myyntiintulon jälkeisessä kokemuksessa**

Elinjärjestelmä-luokka	Esiintymistiheys	Haittavaikutus
Veri ja imukudos	Yleinen	Lymfadenopatia <sup>a</sup>
Immuuni-järjestelmä	Melko harvinainen	Yliherkkyysoireet (esim. ihottuma, kutina, nokkosihottuma <sup>b</sup> , angioödeema <sup>b</sup> )
	Tunteamaton	Anafylaksia
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Melko harvinainen	Ruokahalun heikentyminen
Psyykkiset häiriöt	Melko harvinainen	Unettomuus
Hermosto	Hyvin yleinen	Päänsärky
	Melko harvinainen	Heitehuimaus <sup>d</sup> ; letargia
	Harvinainen	Akuutti perifeerinen kasvohalvaus <sup>c</sup>
	Tunteamaton	Parestesia <sup>d</sup> ; hypestesia <sup>d</sup>
Sydän	Hyvin harvinainen	Sydänlihastulehdus <sup>d</sup> ; sydänpussitulehdus <sup>d</sup>
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Ripuli <sup>d</sup>
	Yleinen	Pahoinvointi, oksentelu <sup>d</sup>
Iho ja ihonalainen kudos	Melko harvinainen	Liikahikoilu, yöhikoilu
	Tunteamaton	Erythema multiforme <sup>d</sup>
Luusto, lihakset ja sidekudos	Hyvin yleinen	Nivelsärky, lihaskipu
	Melko harvinainen	Raajakipu <sup>e</sup>
Sukupuolielimet ja rinnat	Tunteamaton	Runsas kuukautisvuoto <sup>i</sup>
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Kipu injektio kohdassa, väsymys, vilunväristykset, kuume <sup>f</sup> , injektio kohdan turvotus
	Yleinen	Injektio kohdan punoitus <sup>h</sup>
	Melko harvinainen	Voimattomuus, huonovointisuus, injektio kohdan kutina
	Tunteamaton	Rokotetun raajan voimakas turvotus <sup>d</sup> , kasvojen turvotus <sup>g</sup>

- 5-vuotiailla ja sitä vanhemmilla tutkittavilla lymfadenopatian esiintymistiheyden raportoitiin olevan suurempi tehosteannoksen jälkeen ( $\leq 2,8\%$ ) kuin ensimmäisten rokoteannosten jälkeen ( $\leq 0,9\%$ ).
- Nokkosihottuman ja angioödeeman esiintymistiheysluokka oli harvinainen.
14. marraskuuta 2020 mennessä kliinisten tutkimusten turvallisuusseuranta-aikana akuuttia perifeeristä kasvohalvausta (eli pareesia) raportoitiin neljällä rokotetta saaneella COVID-19-mRNA-rokoteryhmässä. Kasvohalvaus alkoi päivänä 37 ensimmäisen rokoteannoksen jälkeen (rokotettu ei saanut toista annosta) ja päivinä 3, 9 ja 48 toisen annoksen jälkeen. Akuuttia perifeeristä kasvohalvausta (eli pareesia) ei raportoitu lumerokotteen saaneessa ryhmässä.
- Haittavaikutus määritetty myyntiintulon jälkeen.
- Koskee käsivartta, johon rokote annettiin.

- f. Kuumeen esiintymistiheys oli suurempi 2. annoksen kuin 1. annoksen jälkeen.
- g. Markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu kasvojen turvotusta rokotteen saaneilla henkilöillä, joille on aiemmin annettu ihonalaisia täyteaineinjektioita.
- h. Injektiokohdan punoituksen esiintymistiheys oli suurempi (hyvin yleinen) 5–11-vuotiailla lapsilla.
- i. Useimmat tapaukset eivät ole olleet vakavia, ja ne ovat olleet ohimeneviä.

#### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

#### Sydänlihastulehdus ja sydänpussitulehdus

Comirnaty-rokotuksen jälkeinen sydänlihastulehduksen riski on suurin nuorilla miehillä (ks. kohta 4.4).

Kahdessa laajassa eurooppalaisessa farmakoepidemiologisessa tutkimuksessa arvioitiin nuorten miesten suurentunutta sairastumisriskiä toisen Comirnaty-annoksen jälkeen. Yksi tutkimus osoitti, että seitsemän päivän kuluttua toisesta annoksesta 12–29-vuotiailla miehillä esiintyi noin 0,265 (95 %:n luottamusväli 0,255–0,275) sydänlihastulehdustapausta enemmän 10 000:ta henkilöä kohti kuin rokottamattomilla henkilöillä. Toinen tutkimus osoitti, että 28 päivän kuluttua toisesta annoksesta 12–29-vuotiailla miehillä esiintyi noin 0,56 (95 %:n luottamusväli 0,37–0,74) ylimääräistä sydänlihastulehdusta 10 000:ta kohti rokottamattomiin henkilöihin verrattuna.

Rajalliset tiedot viittaavat siihen, että Comirnaty-rokotteen jälkeisen sydänlihäs- ja sydänpussitulehduksen riski on alhaisempi 5–11-vuotiailla kuin 12–17 -vuotiailla.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta ja ilmoittavan eränumeron, jos se on saatavilla.

### **4.9 Yliannostus**

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

Yliannostustapauksissa suositellaan tarkkailemaan elintoimintoja ja antamaan oireenmukaista hoitoa.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

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

#### Vaikutusmekanismi

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

#### Teho

Tutkimus 2 on vaiheen 1/2/3 monikeskustehotutkimus, joka on satunnaistettu, monikansallinen, lumelääkekontrolloitu, tarkkailijasokkoutettu annoksen löytämiseksi ja rokotekandidaatin valitsemiseksi vähintään 12-vuotiailla henkilöillä tehty tutkimus. Satunnaistus ositettiin iän mukaan: 12–15-vuotiaat, 16–55-vuotiaat ja vähintään 56-vuotiaat niin, että vähintään 40 % osallistujista oli

≥ 56-vuotiaiden ositteessa. Tutkimukseen ei otettu immuunipuutteisia henkilöitä tai henkilöitä, joilla oli aiempi kliininen tai mikrobiologinen COVID-19-diagnoosi. Tutkimukseen otettiin osallistujia, joilla oli hyvässä hoitotasapainossa oleva perussairaus (joka ei edellyttänyt merkittävää hoidon muuttamista tai pahenemisvaiheen vuoksi sairaalahoitoa 6 viikon aikana ennen tutkimukseen rekrytointia), sekä osallistujia, joilla oli tunnetusti hoitotasapainossa oleva HIV-infektio, hepatiitti C -virus (HCV) tai hepatiitti B -virus (HBV).

#### *Teho vähintään 16-vuotiaille henkilöillä – 2 annoksen jälkeen*

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

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

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

Kliinisesti merkityksellisiä eroja ei rokotteen yleisessä tehossa ollut osallistujilla, joilla oli yksi tai useampi samanaikainen vaikean COVID-19:n riskiä lisäävä perussairaus (esim. astma, painoindeksi (BMI) ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>, krooninen keuhkosairaus, diabetes mellitus, korkea verenpaine).

Tiedot rokotteen tehosta esitetään taulukossa 2.



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

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

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

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

- N = Osallistujien lukumäärä ryhmässä.
- n<sup>1</sup> = Päätetapahtuman määritelmän saavuttaneiden osallistujien lukumäärä.
- Kokonaisseuranta-aika 1 000 henkilövuotena kyseisen päätetapahtuman suhteen kaikilla osallistujilla, joilla oli mahdollisuus saavuttaa päätetapahtuma. COVID-19-tapausten keräysjakso alkoi 7 vuorokauden kuluttua annoksen 2 saamisesta ja päättyi seurantajakson loppuun.
- n<sup>2</sup> = Osallistujien määrä, joilla oli mahdollisuus saavuttaa päätetapahtuma.
- Rokotteen tehon kaksisuuntainen luottamusväli (CI) määritettiin Clopper-Pearsonin menetelmällä ja on mukautettu seuranta-aikaan. Luottamusväliä (CI) ei ole korjattu kerrannaisuuden osalta.

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

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

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

Päivitettyt tiedot rokotteen tehosta esitetään taulukossa 3.

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

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

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

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

- N = Osallistujien lukumäärä ryhmässä.
- n1 = Päätetapahtuman määritelmän saavuttaneiden osallistujien lukumäärä.
- Kokonaisseuranta-aika 1 000 henkilövuotena kyseisen päätetapahtuman suhteen kaikilla osallistujilla, joilla oli mahdollisuus saavuttaa päätetapahtuma. COVID-19-tapausten keräysjakso alkoi 7 vuorokauden kuluttua annoksen 2 saamisesta ja päättyi seurantajakson loppuun.
- n2 = Osallistujien määrä, joilla oli mahdollisuus saavuttaa päätetapahtuma.
- Rokotteen tehon kaksisuuntainen 95 %:n luottamusväli (CI) määritettiin Clopper-Pearsonin menetelmällä ja on mukautettu seuranta-aikaan.
- Mukaan lukien 12–15-vuotiailla osallistujilla vahvistetut tapaukset: COVID-19-mRNA-rokoteryhmässä 0, lumeryhmässä 16.

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

Lisäksi päivitetty tehoanalyysit osoittivat tehon piste-estimaattien olevan samankaltaisia sukupuolesta, etnisestä ryhmästä ja maantieteellisestä sijainnista riippumatta ja osallistujilla, joilla oli samanaikaisten sairauksien ja liikalihavuuden takia suuri vaikean COVID-19:n riski.

#### Teho vaikean COVID-19-sairauden estämisessä

Toissijaisten tehon päätetapahtumien päivitetty tehoanalyysit tukivat oletusta, että COVID-19-mRNA-rokotteesta on hyötyä vaikean COVID-19-sairauden estämisessä.

Rokotteen teho vaikean COVID-19-sairauden estämisessä esitetään 13. maaliskuuta 2021 saakka vain osallistujista, jotka olivat tai eivät olleet sairastaneet aiemmin SARS-CoV-2-infektio (taulukko 4), sillä COVID-19-tapausten lukumäärä osallistujilla, joilla ei ollut ollut aiempaa SARS-CoV-2-infektiota, oli sama kuin osallistujilla, jotka olivat tai eivät olleet sairastaneet aiemmin SARS-CoV-2-

infektion sekä COVID-19-mRNA-rokotteen saaneissa ryhmässä että lumeryhmässä.

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

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

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

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

- levossa vaikean systeemisen sairauden kliinisiä merkkejä (hengitystiheys  $\geq 30$  hengitystä minuutissa, syketiheys  $\geq 125$  lyöntiä minuutissa, happisaturaatio  $\leq 93$  % huoneilmassa merenpinnan korkeudella tai valtimoveren happiosapaineen ja sisäänhengitysilman happipitoisuuden suhde  $< 300$  mmHg)
- hengitysvajaus [määritellään suurivirtauksisen happihoidon, ei-invasiivisen ventilaation, mekaanisen ventilaation tai veren kehonulkoisen happeuttamisen (ECMO) tarpeeksi]
- todisteita sokista (systolinen verenpaine  $< 90$  mmHg, diastolinen verenpaine  $< 60$  mmHg tai vasopressorien tarve)
- merkittävä akuutti munuaisten, maksan tai hermoston toimintahäiriö
- hoito teho-osastolla
- kuolema.

a. n1 = Päätetapahtuman määritelmän saavuttaneiden osallistujien lukumäärä.

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

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

d. Teho arvioitiin 1. annoksen perusteella koko käytettävissä olevasta (modifioidusta hoitoaikaan mukaisesta) tehopopulaatiosta, johon sisältyivät kaikki vähintään yhden tutkimusrokoteannoksen saaneet satunnaistetut osallistajat.

e. Kokonaisseuranta-aika 1 000 henkilövuotena kyseisen päätetapahtuman suhteen kaikilla osallistujilla, joilla oli mahdollisuus saavuttaa päätetapahtuma. COVID-19-tapausten keräysjakso alkoi 1. annoksen saamisesta ja päättyi seurantajakson loppuun.

f. Tehon arviointi perustui arviointikelpoiseen tehopopulaatioon (7 vuorokautta), johon sisältyivät kaikki soveltuvat satunnaistetut osallistajat, jotka olivat saaneet kaikki tutkimusrokoteannokset satunnaistetusti ennalta määritetyn aikaikkunan sisällä, ja joilla ei lääkärin arvion mukaan esiintynyt muita merkittäviä poikkeamia tutkimussuunnitelmasta.

g. Kokonaisseuranta-aika 1 000 henkilövuotena kyseisen päätetapahtuman suhteen kaikilla osallistujilla, joilla oli mahdollisuus saavuttaa päätetapahtuma. COVID-19-tapausten keräysjakso alkoi 7 vuorokauden kuluttua annoksen 2 saamisesta ja päättyi seurantajakson loppuun.

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

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

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

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

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

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

*Teho ja immunogeenisuus 5–11-vuotiailla (5-vuotiaista alle 12-vuotiaisiin) lapsilla – 2 annoksen jälkeen*

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

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

**Taulukko 5. Rokotteen teho – COVID-19:n ilmeneminen vähintään 7 vuorokautta 2. annoksen jälkeen: Ei todisteita infektiosta ennen kuin 2. annoksesta oli kulunut 7 vuorokautta – Faasi 2/3 – 5–11-vuotiaiden lasten arvioitavissa oleva tehopopulaatio**

<b>Ensimmäisen COVID-19:n ilmeneminen vähintään 7 vuorokautta 2. annoksen jälkeen 5–11-vuotiailla lapsilla, joilla ei ollut todisteita aiemmasta SARS-CoV-2 infektiosta*</b>			
	<b>COVID-19-mRNA-rokote 10 mikrogrammaa /annos N<sup>a</sup>=1 305 tapauksia n<sup>1</sup><sup>b</sup> Seuranta-aika<sup>c</sup> (n<sup>2</sup><sup>d</sup>)</b>	<b>Lumerokote N<sup>a</sup>=663 tapauksia n<sup>1</sup><sup>b</sup> Seuranta-aika<sup>c</sup> (n<sup>2</sup><sup>d</sup>)</b>	<b>Rokotteen teho % (95 %:n CI)</b>
5–11-vuotiaat lapset	3 0,322 (1 273)	16 0,159 (637)	90,7 (67,7; 98,3)

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

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

Etukäteen määritetyn hypoteesin mukainen tehoanalyysi suoritettiin sokkoutetun lumelääkekontrolloidun seurantajakson aikana ilmenneillä uusilla varmistetuilla COVID-19-tapauksilla, jolloin tehopopulaation seuranta-aika oli enintään 6 kuukautta 2. annoksen jälkeen.

Tutkimuksen 3 tehoanalyysissä 5–11-vuotiailla lapsilla, joilla ei ollut todisteita aikaisemmasta infektiosta, 2 703 rokotetun osallistujan joukossa esiintyi 10 tapausta ja 1 348 lumerokotteen saaneen joukossa esiintyi 42 tapausta. Tehon piste-estimaatti on 88,2 % (95 %:n luottamusväli 76,2; 94,7) aikana, jolloin deltavariantti oli vallitseva viruskanta. Niillä osallistujilla, joilla joko oli tai ei ollut todisteita aikaisemmasta infektiosta, 3 018 rokotetun osallistujan joukossa esiintyi 12 tapausta ja 1 511 lumerokotteen saaneen joukossa esiintyi 42 tapausta. Tehon piste-estimaatti on 85,7 % (95 %:n luottamusväli 72,4; 93,2).

Tutkimuksessa 3 SARS-CoV-2:n 50 % neutraloivien titterien (NT50) analyysi tehtiin 1 kuukausi toisen annoksen jälkeen osajoukolla, johon valittiin sattumanvaraisesti osallistujia, ja se osoittautui tehokkaaksi vertailtaessa (immunobridging) tutkimuksen 3 faasiin 2/3 osallistuneiden 5–11-vuotiaiden (5-vuotiaista alle 12-vuotiaisiin) lasten immuunivasteita tutkimuksen 2 faasiin 2/3 osallistuneiden 16–25-vuotiaiden osallistujien immuunivasteisiin. Osallistujilla ei ollut serologista tai virologista todisteita aikaisemmasta SARS-CoV-2-infektiosta enintään 1 kuukausi toisen annoksen jälkeen, joten he täyttivät ennalta määritellyt vertailukelpoisuutta (immunobridging) koskevat kriteerit sekä geometristen keskiarvojen suhteen (GMR) että serovasteiden välisen eron osalta, kun serovaste määriteltiin SARS-CoV-2:n NT50-arvon  $\geq 4$ -kertaistumiseksi lähtötilanteesta (ennen 1. annosta).

5–11-vuotiaiden (5-vuotiaista alle 12-vuotiaisiin) lasten SARS-CoV-2:n NT50-arvon GMR 1 kuukausi toisen annoksen jälkeen suhteessa 16–25-vuotiaisiin nuoriin aikuisiin oli 1,04 (kaksisuuntainen 95 %:n luottamusväli: 0,93; 1,18). Niistä osallistujista, joilla ei ollut todisteita aikaisemmasta SARS-CoV-2-infektiosta enintään 1 kuukausi toisen annoksen jälkeen, 5–11-vuotiaista lapsista 99,2 %:lla ja 16–25-vuotiaista osallistujista 99,2 %:lla todettiin serovaste 1 kuukausi toisen annoksen saamisen jälkeen. Kahden ikäryhmän (lapset – nuoret aikuiset) välinen ero serovasteen saaneiden osallistujien osuudessa oli 0,0 % (kaksitahoinen 95 %:n luottamusväli: -2,0 %; 2,2 %). Nämä tiedot esitetään taulukossa 6.

**Taulukko 6. 50 % neutraloivan titterin geometristen keskiarvojen suhteen ja serovasteen saaneiden osallistujien prosenttiosuuksien erojen yhteenveto – 5–11-vuotiaiden lasten (Tutkimus 3) ja 16–25-vuotiaiden osallistujien (Tutkimus 2) vertailu – osallistujat, joilla ei ollut todisteita infektiosta enintään 1 kuukausi toisen annoksen jälkeen – immunobridging-osajoukko – Faasi 2/3 – arviointikelpoinen immunogeenisuuspopulaatio**

		COVID-19-mRNA-rokote		5–11-vuotiaat/ 16–25-vuotiaat	
		10 mikrogrammaa /annos 5–11-vuotiaat N <sup>a</sup> =264	30 mikrogrammaa /annos 16–25-vuotiaat N <sup>a</sup> =253		
	Aika- piste <sup>b</sup>	GMT <sup>c</sup> (95 %:n CI <sup>c</sup> )	GMT <sup>c</sup> (95 %:n CI <sup>c</sup> )	GMR <sup>d</sup> (95 %:n CI <sup>d</sup> )	Täytti immunobridging -tavoitteen <sup>e</sup> (K/E)
<b>Geometrisen keskiarvo, 50 % neutraloiva titteri<sup>f</sup> (GMT<sup>c</sup>)</b>	1 kk 2. annokse n jälkeen	1 197,6 (1 106,1; 1 296,6)	1 146,5 (1 045,5; 1 252,2)	1,04 (0,93; 1,18)	K
	<b>Aikapiste<sup>b</sup></b>	<b>n<sup>g</sup> (%) (95% CI<sup>h</sup>)</b>	<b>n<sup>g</sup> (%) (95% CI<sup>h</sup>)</b>	<b>Ero %<sup>i</sup> (95 %:n CI<sup>f</sup>)</b>	<b>Täytti immunobridging -tavoitteen<sup>k</sup> (K/E)</b>
<b>Serovaste-prosentti (%) 50 % neutraloivalle titterille<sup>f</sup></b>	1 kk 2. annokse n jälkeen	262 (99,2) (97,3; 99,9)	251 (99,2) (97,2; 99,9)	0,0 (-2,0; 2,2)	K

Lyhenteet: CI = luottamusväli; GMR = geometristen keskiarvojen suhde; GMT = geometrisen keskititteri; LLOQ = alempi määrittämiss raja; NAAT = nukleinihappojen amplifikaatiotesti; NT50 = 50 % neutraloiva titteri; SARS-CoV-2 = koronavirus 2:n aiheuttama vaikea akuutti hengitystieoireyhtymä.

Huomautus: Analyysiin sisällytettiin osallistujat, joilla ei ollut serologiaa tai virologisia todisteita (enintään 1 kuukausi toisen annoksen jälkeen otettu verinäyte) aiemmasta SARS-CoV-2-infektiosta (eli negatiivinen N-proteiiniin sitoutuva vasta-aine [seerumi] 1. annoksen käynnillä ja 1 kuukausi toisen annoksen jälkeen, eikä NAAT-testillä [nenänielunäyte] todettua SARS-CoV-2-infektiota) 1. ja 2. annoksen käynnillä ja jotka saivat negatiivisen tuloksen NAAT-testistä (nenänielunäyte) kaikilla aikataulun ulkopuolisilla käynneillä enintään 1 kuukausi toisen annoksen jälkeen.

Huomautus: Serovaste määriteltiin NT50-arvon  $\geq 4$ -kertaistumiseksi lähtötilanteesta (ennen 1. annosta). Jos lähtötilanteen arvo jäi LLOQ:n alapuolelle, rokotteen jälkeen tehdyssä mittauksessa saatu tulos  $\geq 4 \times$  LLOQ määriteltiin serovasteeksi.

- N = Osallistujien lukumäärä, joilta oli saatavilla päteviä ja varmoja määrittäytuloksia ennen rokotetta ja 1 kuukauden kohdalla toisen annoksen jälkeen. Näitä arvoja käytettiin nimittäjinä serovasteita koskevissa prosenttiosuuslaskuissa.
- Tutkimussuunnitelmassa määritelty ajankohta verinäytteen ottamiselle.
- GMT-arvot ja kaksisuuntaiset 95 %:n luottamusvälit laskettiin korottamalla potenssiin titterien logaritmikeskiarvot ja vastaavat luottamusvälit (perustuu Studentin t-jakaumaan). LLOQ:n alapuolelle jäävien määrittäytulosten arvoksi määritettiin  $0,5 \times$  LLOQ.
- GMR-arvot ja kaksisuuntaiset 95 %:n luottamusvälit laskettiin korottamalla potenssiin määrittäytulosten logaritmien titterit (5–11-vuotiaat – 16–25-vuotiaat) ja vastaavat luottamusvälit (perustuu Studentin t-jakaumaan).
- GMT:in perustuva vertailukelpoisuus (immunobridging) todettiin, jos GMR:n kaksisuuntaisen 97,5 %:n luottamusvälin alaraja oli  $> 0,67$  ja GMR:n piste-estimaatti oli  $\geq 0,80$ .
- SARS-CoV-2:n NT50 määritettiin SARS-CoV-2-viruksen mNeonGreen-mikroneutralisaatiomäärittäytuloksella. Määrittäytuloksessa käytetään USA\_WA1/2020-kannasta johdettua fluoresoivaa raportojavirusta, ja viruksen neutralisaatio luetaan Vero-soluista muodostuvasta yksisolukerroksesta. Näytteen NT50 määritetään resiprookkiseksi seerumilaimennokseksi, jossa 50 % viruksista on neutraloitu.

- g. n = Niiden osallistujien lukumäärä, joilla todettiin NT50:n perustuva serovaste 1 kuukausi 2. annoksen jälkeen.
- h. Eksakti kaksisuuntainen luottamusväli, joka perustuu Clopper-Pearsonin menetelmään.
- i. Suhteellisten osuuksien ero, joka ilmaistaan prosenttilukuna (5–11-vuotiaat – 16–25-vuotiaat).
- j. Kaksisuuntainen luottamusväli, joka perustuu Miettisen ja Nurmisen menetelmällä lasketulle suhteellisten osuuksien erolle, ilmaistaan prosenttilukuna.
- k. Serovasteiden prosentiosuuksiin perustuva vertailukelpoisuus (immunobridging) todettiin, jos serovasteiden eron kaksisuuntaisen 95 %:n luottamusvälin alaraja on suurempi kuin -10,0 %.

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

Comirnaty-tehosteannos annettiin satunnaisesti valituille 401 tutkittavalle tutkimuksessa 3. Tehosteannoksen teho 5–11-vuotiailla pääteltiin immunogeenisuuden perusteella. Immunogeenisuutta arvioitiin NT50-arvolla suhteessa SARS-CoV-2-vertailukantaan (USA\_WA1/2020). Analyysissa, jossa 1 kuukausi tehosteannoksen jälkeen saatua NT50-arvoa verrattiin ennen tehosteannosta saatuun NT50-arvoon, todettiin GMT:n merkittävää nousua 5–11-vuotiailla tutkittavilla, joilla ei ollut serologisia tai virologisia todisteita aikaisemmasta SARS-CoV-2-infektiosta enintään 1 kuukausi 2. annoksen ja tehosteannoksen jälkeen. Analyysin yhteenvedo esitetään taulukossa 7.

**Taulukko 7. Geometrinen keskititterien yhteenvedo – NT50 – osallistujat, joilla ei ollut todisteita infektiosta – faasi 2/3 – immunogeenisuusryhmä – 5–11-vuotiaat – arviointikelpoinen immunogeenisuuspopulaatio**

	Aikapiste <sup>a</sup>		
	1 kuukausi tehosteannoksen jälkeen (n <sup>b</sup> =67)	1 kuukausi 2. annoksen jälkeen (n <sup>b</sup> =96)	1 kuukausi tehosteannoksen jälkeen/ 1 kuukausi 2. annoksen jälkeen
Määrittäminen	GMT <sup>c</sup> (95 %:n CI <sup>c</sup> )	GMT <sup>c</sup> (95 %:n CI <sup>c</sup> )	GMR <sup>d</sup> (95 %:n CI <sup>d</sup> )
SARS-CoV-2-neutralointimääritys - NT50 (titteri)	2 720,9 (2 280,1; 3 247,0)	1 253,9 (1 116,0; 1 408,9)	2,17 (1,76; 2,68)

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

- a. Tutkimussuunnitelmassa määritelty ajankohta verinäytteen ottamiselle.
- b. n = Niiden osallistujien lukumäärä, joilla todettiin kyseisessä määrittäyksessä serovaste tietyn annoksen / näytteenottoajankohdan kohdalla.
- c. GMT-arvot ja kaksisuuntaiset 95 %:n luottamusvälit laskettiin korottamalla potenssiin titterien logaritmikeskiarvot ja vastaavat luottamusvälit (perustuu Studentin t-jakaumaan). LLOQ:n alapuolelle jäävien määrittäytulosten arvoksi määritettiin 0,5 × LLOQ.
- d. GMT-arvot ja kaksisuuntaiset 95 %:n luottamusvälit laskettiin korottamalla potenssiin titterien logaritmien keskierot (1 kuukausi tehosteannoksen jälkeen miinus 1 kuukausi 2. annoksen jälkeen) ja vastaavat luottamusvälit (perustuu Studentin t-jakaumaan).

Pediatriset potilaat

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

**5.2 Farmakokinetiikka**

Ei oleellinen.

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

#### Yleinen toksisuus

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

#### Genotoksisuus/karsinogeenisuus

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

#### Lisääntymistoksisuus

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

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

((4-hydroksibutyryyli)atsanediyyli)di(heksaani-6,1-diyyli)di(2-heksyylidekanoaatti) (ALC-0315)

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

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

Kolesteroli

Trometamoli

Trometamolihydrokloridi

Sakkarooosi

Injektionesteisiin käytettävä vesi

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

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

### 6.3 Kesto aika

Avaamaton injektio pullo:

Pakastettu injektio pullo

2 vuotta säilytettynä lämpötilassa –90... –60 °C.

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



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

#### Sulatettu injektiopullo

10 viikkoa, kun säilytetään ja kuljetetaan lämpötilassa  $2-8\text{ °C}$  2 vuoden kestoajan sisällä.

- Kun valmiste siirretään säilytettäväksi lämpötilassa  $2-8\text{ °C}$ , päivitetty viimeinen käyttöpäivä on kirjoitettava ulkopakkaukseen ja rokote käytettävä tai hävitettävä tähän päivitettyyn viimeiseen käyttöpäivään mennessä. Alkuperäinen viimeinen käyttöpäivä on yliviihattava.
- Jos rokote vastaanotetaan lämpötilassa  $2-8\text{ °C}$ , se on säilytettävä lämpötilassa  $2-8\text{ °C}$ . Tarkista, että ulkopakkaukseen on päivitetty viimeinen käyttöpäivä, jonka tulee olla jääkaapissa säilyttämisen viimeinen käyttöpäivä, ja että alkuperäinen viimeinen käyttöpäivä on yliviihattu.

Ennen käyttöä avaamatonta injektiopulloa voi säilyttää enintään 12 tuntia lämpötilassa  $8-30\text{ °C}$ .

Sulatettuja injektiopulloja voi käsitellä huoneenvalossa.

#### **Sulatuksen jälkeen rokotetta ei saa pakastaa uudelleen.**

#### Lämpötilapoikkeaman käsittely jääkaapissa säilyttämisen aikana

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

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

#### Laimennettu lääkevalmiste

Kemiallisen ja fysikaalisen käytönaikaisen säilyvyyden on osoitettu olevan 12 tuntia lämpötilassa  $2-30\text{ °C}$  sen jälkeen, kun valmiste on laimennettu  $9\text{ mg/ml}$  ( $0,9\%$ ) natriumkloridi-injektionesteellä, mukaan lukien enintään 6 tunnin pituinen kuljetusaika. Mikrobiologiselta kannalta valmiste on käytettävä välittömästi, ellei laimennusmenetelmä sulje pois mikrobikontaminaation mahdollisuutta. Jos sitä ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

## **6.4 Säilytys**

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

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

Sulatetun ja laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

1,3 ml konsentraattia, dispersiota varten, 2 ml:n läpinäkyvä moniannosinjektiopullo (tyypin I lasia), jossa on tulppa (synteettistä bromobutyylikumia) ja muovinen oranssi napsautuskorkki sekä alumiinitivist. Yksi injektiopullo sisältää 10 annosta, ks. kohta 6.6.

Pakkauskoot: 10 injektiopulloa tai 195 injektiopulloa

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiseksi ja muut käsittelyohjeet

### Käsittelyohjeet ennen käyttöä

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

- Tarkista, että injektiopullossa on **muovinen oranssi korkki** ja valmisteen nimi on **Comirnaty 10 mikrogrammaa/annos injektio-konsentraatti, dispersiota varten** (5–11-vuotiaat lapset).
- Jos injektiopullossa on toisen valmisteen nimi etiketissä, katso kyseisen lääkemuodon valmisteyhteenvetoa.
- Jos injektiopullon säilytetään pakastettuna, se on sulatettava ennen käyttöä. Pakastetut injektiopullot on siirrettävä sulamaan tilaan, jonka lämpötila on 2–8 °C; 10 injektiopullon pakkauksen sulamiseen voi kulua 4 tuntia. Varmista ennen käyttöä, että injektiopullot ovat täysin sulaneita.
- Kun siirrät injektiopullot säilytykseen lämpötilaan 2-8 °C, päivitä kotelossa oleva viimeinen käyttöpäivämäärä.
- Avaamattomia injektiopulloja voi säilyttää **10 viikkoa lämpötilassa 2-8 °C**, jos pakkaukseen painettu viimeinen käyttöpäivämäärä (EXP) ei ylity.
- Yksittäisiä pakastettuja injektiopulloja voi vaihtoehtoisesti sulattaa 30 minuutin ajan enintään 30 °C:n lämpötilassa.
- Ennen käyttöä avaamatonta injektiopulloa voidaan säilyttää korkeintaan 12 tuntia enintään 30 °C:n lämpötilassa. Sulatettuja injektiopulloja voi käsitellä huoneenvalossa.

### Laimennus

- Anna sulatetun injektiopullon lämmitä huoneenlämpöiseksi, ja kääntele sitä varovasti 10 kertaa ennen laimentamista. Ei saa ravistaa.
- Ennen laimennusta sulatettu dispersio voi sisältää valkoisia tai vaaleita läpinäkymättömiä hajanaisia hiukkasia.
- Sulatettu rokote on laimennettava alkuperäisessä injektiopullossa **1,3 ml:lla natriumkloridia 9 mg/ml (0,9 %) -injektioesteellä, liuosta varten**, käyttämällä 21 gaugen tai ohuempaa neulaa ja aseptisiä tekniikoita.
- Injektiopullon paine on tasattava, ennen kuin neula poistetaan injektiopullosta, vetämällä 1,3 ml ilmaa tyhjään laimennusruiskuun.
- Laimennettua dispersiota on käännettävä varovasti ylösalaisin 10 kertaa. Ei saa ravistaa.
- Laimennetun rokotteen pitäisi olla valkoista tai vaaleaa dispersiota, jossa ei näy hiukkasia. Älä käytä laimennettua rokotetta, jos siinä näkyy hiukkasia tai värimuutoksia.
- Laimennettua rokotetta sisältäviin injektiopulloihin on merkittävä asianmukainen **hävityspäivämäärä ja -kellonaika**.
- **Laimennuksen jälkeen** säilytä lämpötilassa 2-30 °C ja käytä **12 tunnin** kuluessa.
- Laimennettua dispersiota ei saa pakastaa eikä ravistaa. Jos laimennettua dispersiota säilytetään jääkaapissa, sen on annettava lämmitä huoneenlämpöiseksi ennen käyttöä.

### 0,2 ml:n annosten valmisteleminen

- Laimennuksen jälkeen injektiopullon sisältää 2,6 ml rokotetta, josta voidaan vetää kymmenen 0,2 ml:n annosta.
- Puhdista injektiopullon tulppa kertakäyttöisellä antiseptisellä vanulapulla noudattaen aseptistä tekniikkaa.
- Vedä ruiskuun 0,2 ml 5–11-vuotiaille lapsille tarkoitettua Comirnaty-valmistetta. Jotta yhdestä injektiopullosta saataisiin vedettyä kymmenen annosta, on **käytettävä pienen kuolleiden tilavuuden ruisku ja/tai neuloja**. Ruisku- ja neulayhdistelmän kuollut tilavuus ei saa olla yli 35 mikrolitraa. Jos käytetään vakioruiskuja ja -neuloja, liuosta ei ehkä ole riittävästi, jotta yhdestä injektiopullosta voitaisiin vetää kymmenen annos.
- Jokaisessa annoksessa on oltava 0,2 ml rokotetta.
- Jos injektiopullossa jäljellä olevasta määrästä ei voida saada täyttä 0,2 ml:n annosta, hävitä injektiopullon ja mahdollinen yli jäänyt määrä.
- Hävitä käyttämätön rokote 12 tunnin sisällä laimennuksesta.

### Hävittäminen

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/20/1528/004  
EU/1/20/1528/005

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

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

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

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

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

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Tämä on moniannosinjektiopullo, jossa on punaruskea korkki, ja jonka sisältö on laimennettava ennen käyttöä.

Yksi injektiopullo (0,4 ml) sisältää kymmenen 0,2 ml:n annosta laimennuksen jälkeen, ks. kohdat 4.2 ja 6.6.

Yksi annos (0,2 ml) sisältää 3 mikrogrammaa toutsinameraania, COVID-19-mRNA-rokotetta (nukleosidimuokattu, pakattuna lipidinanopartikkeleihin).

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

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

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

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

Tätä rokotetta on käytettävä viranomaisten suositusten mukaisesti.

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

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

Comirnaty 3 mikrogrammaa/annos injektoidaan laimentamisen jälkeen lihakseen 3 annoksen (kukin 0,2 ml) perussarjana. Toinen annos on suositeltavaa antaa 3 viikkoa ensimmäisen annoksen jälkeen ja kolmas annos aikaisintaan 8 viikkoa toisen annoksen jälkeen (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

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

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

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

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

Vaikeasti immuunipuutteiset, 6 kuukauden – 4 vuoden ikäiset

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

Vaihtokelpoisuus

Perussarja voi koostua joko Comirnaty-, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5- tai Comirnaty Omicron XBB.1.5 -valmisteista (tai yhdistelmästä), mutta sen ei pidä ylittää perussarjaan tarvittavien annosten kokonaismäärää. Perussarja pitää antaa vain kerran.

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

Pediatriset potilaat

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

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

Antotapa

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

Comirnaty-injektiopullot sisältävät laimennuksen jälkeen kymmenen 0,2 ml:n annosta rokotetta. Jotta yhdestä injektiopullosta saataisiin vedettyä 10 annosta, on käytettävä pienen kuolleen tilavuuden ruiskuja ja/tai neuloja. Ruisku- ja neulayhdistelmän kuollut tilavuus ei saa olla yli 35 mikrolitraa. Jos käytetään vakioruiskuja ja -neuloja, liuosta ei ehkä ole riittävästi, jotta yhdestä injektiopullosta voitaisiin vetää kymmenes annos. Ruiskun ja neulan tyyppistä riippumatta:

- jokaisessa annoksessa on oltava 0,2 ml rokotetta
- jos injektiopullossa jäljellä olevasta määrästä ei voida saada täyttä 0,2 ml:n annosta, hävitä injektiopullo ja mahdollinen yli jäänyt määrä
- älä yhdistä eri injektiopulloista yli jäänyttä rokotetta keskenään.

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

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

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

Ks. kohdasta 4.4 tehtävät varotoimet ennen rokotteen antamista.

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

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

#### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

##### Jäljitettävyys

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

##### Yleisiä suosituksia

##### Yliherkkyys ja anafylaksia

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

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

##### Sydänlihastulehdus ja sydänpussitulehdus

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

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

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

##### Ahdistukseen liittyvät reaktiot

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

##### Samanaikainen sairaus

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

##### Trombosytopenia ja hyytymishäiriöt

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

##### Immuunipuutteiset henkilöt

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

#### Suojan kesto

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

#### Rokotteen tehon rajoitukset

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

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

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

### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

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

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

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

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

### **4.8 Haittavaikutukset**

#### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

##### 6–23 kuukauden ikäiset imeväiset – 3 annoksen jälkeen

Tutkimuksen 3 (faasi 2/3) analyysissä oli mukana 1 776 iältään 6–23 kuukautta vanhaa imeväistä (1 178 sai Comirnaty 3 mikrogrammaa -valmistetta ja 598 sai lumelääkettä). Sokkoutetun, lumekontrolloidun seurantajakson tiedonkeruun päättymispäivään 29. huhtikuuta 2022 mennessä kerätyn datan mukaan 3 annoksen perusrokotesarjan saaneiden 570:n iältään 6–23 kuukautta vanhan imeväisen (386 sai Comirnaty 3 mikrogrammaa -valmistetta ja 184 sai lumelääkettä) kolmannen annoksen jälkeisen seurannan mediaanikesto oli 1,3 kuukautta.

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

##### 2–4-vuotiaat lapset – 3 annoksen jälkeen

Tutkimuksen 3 (faasi 2/3) analyysissä oli mukana 2 750 iältään 2–4-vuotiasta lasta (1 835 sai Comirnaty 3 mikrogrammaa -valmistetta ja 915 sai lumelääkettä) Sokkoutetun, lumekontrolloidun seurantajakson tiedonkeruun päättymispäivään 29. huhtikuuta 2022 mennessä kerätyn datan mukaan 3 annoksen perusrokotesarjan saaneiden 886:n iältään 2–4 vuotta vanhan lapsen (606 sai Comirnaty 3 mikrogrammaa -valmistetta ja 280 sai lumelääkettä) kolmannen annoksen jälkeisen seurannan mediaanikesto oli 1,4 kuukautta.

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

### 5–11-vuotiaat (5-vuotiaista alle 12-vuotiaisiin) lapset – 2 annoksen jälkeen

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

Comirnaty-valmisteen yleinen turvallisuusprofiili 5–11-vuotiailla osallistujilla oli samankaltainen kuin vähintään 16-vuotiailla osallistujilla. Yleisimmät haittavaikutukset kaksi annosta saaneilla 5–11-vuotiailla lapsilla olivat injektiokohdan kipu (> 80 %), väsymys (> 50 %), päänsärky (> 30 %), injektiokohdan punoitus ja turvotus ( $\geq$  20 %), lihaskipu, vilunväristykset ja ripuli (> 10 %).

### 5–11-vuotiaat (5-vuotiaista alle 12-vuotiaisiin) lapset – tehosteannoksen jälkeen

Tutkimuksen 3 alaryhmässä yhteensä 401 iältään 5–11-vuotiaista lasta sai Comirnaty 10 mikrog -tehosteannoksen vähintään 5 kuukautta (vaihteluväli 5–9 kuukautta) perussarjan saamisen jälkeen. Tutkimuksen 3 faasien 2/3 alaryhmän analyysi perustuu tiedonkeruun katkaisupäivään, 22. maaliskuuta 2022 mennessä kerättyihin tietoihin (seuranta-ajan mediaani 1,3 kuukautta).

Tehosteannoksen yleinen turvallisuusprofiili vastasi perussarjan jälkeen havaittua turvallisuusprofiilia. 5–11-vuotiaiden lasten yleisimmät haittavaikutukset olivat injektiokohdan kipu (> 70 %), väsymys (> 40 %), päänsärky (> 30 %), lihaskipu, vilunväristykset, injektiokohdan punoitus ja turvotus (> 10 %).

### 12–15-vuotiaat nuoret – 2 annoksen jälkeen

Tutkimuksen 2 pitkän aikavälin turvallisuusseurannan analyysiin sisällyneistä nuorista 2 260 (1 131 Comirnaty -ryhmässä ja 1 129 lumeryhmässä) oli 12–15-vuotiaita. Näistä nuorista 1 559:ää (786:ta Comirnaty-ryhmässä ja 773:a lumeryhmässä) on seurattu vähintään 4 kuukauden ajan toisen annoksen jälkeen.

Comirnaty-valmisteen yleinen turvallisuusprofiili 12–15-vuotiailla nuorilla oli samankaltainen kuin vähintään 16-vuotiailla osallistujilla. 12–15-vuotiaiden, 2 annosta saaneiden nuorten yleisimpiä haittavaikutuksia olivat injektiokohdan kipu (> 90 %), väsymys ja päänsärky (> 70 %), lihaskipu ja vilunväristykset (> 40 %), nivelsärky ja kuume (> 20 %).

### Vähintään 16-vuotiaat osallistujat – 2 annoksen jälkeen

Tutkimuksessa 2 yhteensä 22 026 vähintään 16-vuotiaista koehenkilöä sai ainakin yhden Comirnaty 30 mikrogrammaa -annoksen ja yhteensä 22 021 vähintään 16-vuotiaista koehenkilöä sai lumerokotteen (mukaan lukien rokotusryhmän 138 ja lumerokoteryhmän 145 nuorta 16- ja 17-vuotiaista). Yhteensä 20 519 vähintään 16-vuotiaista koehenkilöä sai kaksi Comirnaty-annosta.

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

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



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

#### Vähintään 12-vuotiaat tutkittavat – tehosteannoksen jälkeen

Tutkimuksen 2 vaiheeseen 2/3 osallistuneista 306:sta iältään 18–55-vuotiaasta aikuisesta koostunut alaryhmä, joka oli saanut alkuperäisen 2 annosta sisältävän Comirnaty-perussarjan, sai Comirnaty-tehosteannoksen noin 6 kuukautta (vaihteluväli 4,8–8,0 kuukautta) toisen annoksen jälkeen.

Tehosteannoksen saaneiden osallistujien seuranta-ajan mediaani oli 8,3 kuukautta (vaihteluväli 1,1–8,5 kuukautta) ja 301 osallistujaa oli seurattu  $\geq 6$  kuukautta tehosteannoksen saamisesta tiedonkeruun määräpäivään saakka (22. marraskuuta 2021).

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

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

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

#### Tehosteannos, kun perussarja on annettu jollakin toisella myyntiluvallisella COVID-19-rokotteella

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

#### Taulukko vähintään 6 kuukauden ikäisillä esiintyneistä haittavaikutuksista kliinisten tutkimusten ja myyntiintulon jälkeisen kokemuksen perusteella

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

#### **Taulukko 1. Vähintään 6 kuukauden ikäisillä esiintyneet haittavaikutukset Comirnaty-valmisteen kliinisissä tutkimuksissa ja myyntiintulon jälkeisessä kokemuksesta**

<b>Elinjärjestelmä-luokka</b>	<b>Esiintymistiheys</b>	<b>Haittavaikutus</b>
Veri ja imukudos	Yleinen	Lymfadenopatia <sup>a</sup>
Immuuni-järjestelmä	Melko harvinainen	Yliherkkyysoireet (esim. ihottuma <sup>i</sup> , kutina, nokkosihottuma, angioödeema <sup>b</sup> )
	Tuntematon	Anafylaksia
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Melko harvinainen	Ruokahalun heikentyminen <sup>j</sup>
Psykkiset häiriöt	Hyvin yleinen	Ärtisyys <sup>k</sup>
	Melko harvinainen	Unettomuus
Hermosto	Hyvin yleinen	Päänsärky, uneliaisuus <sup>k</sup>

	Melko harvinainen	Heitehuimaus <sup>d</sup> ; letargia
	Harvinainen	Akuutti perifeerinen kasvohalvaus <sup>c</sup>
	Tunteeton	Parestesia <sup>d</sup> ; hypestesia <sup>d</sup>
Sydän	Hyvin harvinainen	Sydänlihastulehdus <sup>d</sup> ; sydänpussitulehdus <sup>d</sup>
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Ripuli <sup>d</sup>
	Yleinen	Pahoinvointi, oksentelu <sup>d</sup>
Iho ja ihonalainen kudus	Melko harvinainen	Liikahikoilu, yöhikoilu
	Tunteeton	Erythema multiforme <sup>d</sup>
Luusto, lihakset ja sidekudos	Hyvin yleinen	Nivelsärky, lihaskipu
	Melko harvinainen	Raajakipu <sup>c</sup>
Sukupuolielimet ja rinnat	Tunteeton	Runsas kuukautisvuoto <sup>l</sup>
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Kipu injektio kohdassa, aristus injektio kohdassa <sup>k</sup> väsymys, vilunväristykset, kuume <sup>f</sup> , injektio kohdan turvotus
	Yleinen	Injektio kohdan punoitus <sup>h</sup>
	Melko harvinainen	Voimattomuus, huonovointisuus, injektio kohdan kutina
	Tunteeton	Rokotetun raajan voimakas turvotus <sup>d</sup> , kasvojen turvotus <sup>g</sup>

- 5-vuotiailla ja sitä vanhemmilla tutkittavilla lymfadenopatian esiintymistiheyden raportoitiin olevan suurempi tehosteannoksen jälkeen ( $\leq 2,8\%$ ) kuin ensimmäisten rokoteannosten jälkeen ( $\leq 0,9\%$ ).
- Angioödeeman esiintymistiheysluokka oli harvinainen.
14. marraskuuta 2020 mennessä kliinisten tutkimusten turvallisuusseuranta-aikana akuuttia perifeeristä kasvohalvausta (eli pareesia) raportoitiin neljällä rokotetta saaneella COVID-19-mRNA-rokoteryhmässä. Kasvohalvaus alkoi päivänä 37 ensimmäisen rokoteannoksen jälkeen (rokotettu ei saanut toista annosta) ja päivinä 3, 9 ja 48 toisen annoksen jälkeen. Akuuttia perifeeristä kasvohalvausta (eli pareesia) ei raportoitu lumerokotteen saaneissa ryhmässä.
- Haittavaikutus määritetty myyntiintulon jälkeen.
- Koskee käsivartta, johon rokote annettiin.
- Kuumeen esiintymistiheys oli suurempi 2. annoksen kuin 1. annoksen jälkeen.
- Markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu kasvojen turvotusta rokotteen saaneilla henkilöillä, joille on aiemmin annettu ihonalaisia täyteaineinjektioita.
- Injektio kohdan punoituksen esiintymistiheys oli suurempi (hyvin yleinen) 6 kuukauden – 11 vuoden ikäisillä tutkittavilla.
- Ihottuman esiintymistiheysluokka oli 6–23 kuukauden ikäisillä tutkittavilla yleinen.
- Ruokahalun heikentymisen esiintymistiheysluokka oli 6–23 kuukauden ikäisillä tutkittavilla hyvin yleinen.
- Ärtyisyys, aristus injektio kohdassa ja uneliaisuus koskevat 6–23 kuukauden ikäisiä tutkittavia.
- Useimmat tapaukset eivät ole olleet vakavia, ja ne ovat olleet ohimeneviä.

#### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

##### Sydänlihastulehdus ja sydänpussitulehdus

Comirnaty-rokotuksen jälkeinen sydänlihastulehduksen riski on suurin nuorilla miehillä (ks. kohta 4.4).

Kahdessa laajassa eurooppalaisessa farmakoepidemiologisessa tutkimuksessa arvioitiin nuorten miesten suurentunutta sairastumisriskiä toisen Comirnaty-annoksen jälkeen. Yksi tutkimus osoitti, että seitsemän päivän kuluttua toisesta annoksesta 12–29-vuotiailla miehillä esiintyi noin 0,265 (95 %:n luottamusväli 0,255–0,275) sydänlihastulehdustapausta enemmän 10 000:ta henkilöä kohti kuin rokottamattomilla henkilöillä. Toinen tutkimus osoitti, että 28 päivän kuluttua toisesta annoksesta 12–29-vuotiailla miehillä esiintyi noin 0,56 (95 %:n luottamusväli 0,37–0,74) ylimääräistä sydänlihastulehdusta 10 000:ta kohti rokottamattomiin henkilöihin verrattuna.

Rajalliset tiedot viittaavat siihen, että Comirnaty-rokotteen jälkeisen sydänlihaskas- ja sydänpussitulehduksen riski on alhaisempi 5–11-vuotiailla kuin 12–17 -vuotiailla.

#### Epäillyistä hättävähäikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä hättävähäikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-hättätasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystenhoillon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä hättävähäikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta ja ilmoittavan eränumeron, jos se on saatavilla.

### **4.9 Yliannostus**

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

Yliannostustapauksissa suositellaan tarkkailemaan elintoimintoja ja antamaan oireenmukaista hoitoa.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

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

#### Väikutusmekanismi

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

#### Teho

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

#### Teho vähintään 16-vuotiailla henkilöillä – 2 annoksen jälkeen

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

vähintään 60 vuorokautta ennen veri- tai plasmatuotteiden tai immunoglobuliinien antamista tai vähintään 60 vuorokautta sen jälkeen tutkimuksen päättämiseen asti.

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

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

Kliinisesti merkityksellisiä eroja ei rokotteen yleisessä tehossa ollut osallistujilla, joilla oli yksi tai useampi samanaikainen vaikean COVID-19:n riskiä lisäävä perussairaus (esim. astma, painoindeksi (BMI)  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, krooninen keuhkosairaus, diabetes mellitus, korkea verenpaine).

Tiedot rokotteen tehosta esitetään taulukossa 2.

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

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

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

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

- N = Osallistujien lukumäärä ryhmässä.
- n1 = Päätetapahtuman määritelmän saavuttaneiden osallistujien lukumäärä.
- Kokonaisseuranta-aika 1 000 henkilövuotena kyseisen päätetapahtuman suhteen kaikilla osallistujilla, joilla oli mahdollisuus saavuttaa päätetapahtuma. COVID-19-tapausten keräysjakso alkoi 7 vuorokauden kuluttua annoksen 2 saamisesta ja päättyi seurantajakson loppuun.
- n2 = Osallistujien määrä, joilla oli mahdollisuus saavuttaa päätetapahtuma.

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

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

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

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

Päivitetyt tiedot rokotteen tehosta esitetään taulukossa 3.

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

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

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

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

a. N = Osallistujien lukumäärä ryhmässä.

b. n1 = Päätetapahtuman määritelmän saavuttaneiden osallistujien lukumäärä.

c. Kokonaisseuranta-aika 1 000 henkilövuotena kyseisen päätetapahtuman suhteen kaikilla osallistujilla, joilla oli mahdollisuus saavuttaa päätetapahtuma. COVID-19-tapausten keräysjakso alkoi 7 vuorokauden kuluttua annoksen 2 saamisesta ja päättyi seurantajakson loppuun.

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

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

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

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

Lisäksi päivitettyjen tehon alaryhmäanalyysit osoittivat tehon piste-estimaattien olevan samankaltaisia sukupuolesta, etnisestä ryhmästä ja maantieteellisestä sijainnista riippumatta ja osallistujilla, joilla oli samanaikaisten sairauksien ja liikalihavuuden takia suuri vaikean COVID-19:n riski.

#### Teho vaikean COVID-19-sairauden estämisessä

Toissijaisten tehon päätetapahtumien päivitetty tehoanalyysit tukivat oletusta, että COVID-19-mRNA-rokotteesta on hyötyä vaikean COVID-19-sairauden estämisessä.

Rokotteen teho vaikean COVID-19-sairauden estämisessä esitetään 13. maaliskuuta 2021 saakka vain osallistujista, jotka olivat tai eivät olleet sairastaneet aiemmin SARS-CoV-2-infektio (taulukko 4), sillä COVID-19-tapausten lukumäärä osallistujilla, joilla ei ollut ollut aiempaa SARS-CoV-2-infektioita, oli sama kuin osallistujilla, jotka olivat tai eivät olleet sairastaneet aiemmin SARS-CoV-2-infektioita sekä COVID-19-mRNA-rokotteen saaneissa ryhmässä että lumeryhmässä.

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

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

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

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

- levossa vaikean systeemisen sairauden kliinisiä merkkejä (hengitystiheys  $\geq 30$  hengitystä minuutissa, syketiheys  $\geq 125$  lyöntiä minuutissa, happisaturaatio  $\leq 93$  % huoneilmassa merenpinnan korkeudella tai valtimoveren happiosapaineen ja sisäänhengitysilman happipitoisuuden suhde  $< 300$  mmHg)
- hengitysvajaus [määritellään suurivirtauksisen happihoidon, ei-invasiivisen ventilaation, mekaanisen ventilaation tai veren kehonulkoisen happeuttamisen (ECMO) tarpeeksi]
- todisteita sokista (systolinen verenpaine  $< 90$  mmHg, diastolinen verenpaine  $< 60$  mmHg tai vasopressorien tarve)
- merkittävä akuutti munuaisten, maksan tai hermoston toimintahäiriö
- hoito teho-osastolla
- kuolema.

a. n<sup>1</sup> = Päätetapahtuman määritelmän saavuttaneiden osallistujien lukumäärä.

b. n<sup>2</sup> = Osallistujien määrä, joilla oli mahdollisuus saavuttaa päätetapahtuma.

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

d. Teho arvioitiin 1. annoksen perusteella koko käytettävissä olevasta (modifioidusta hoitoaikeen mukaisesta) tehopopulaatiosta, johon sisältyivät kaikki vähintään yhden tutkimusrokoteannoksen saaneet satunnaistetut osallistajat.

- e. Kokonaisseuranta-aika 1 000 henkilövuotena kyseisen päätetapahtuman suhteen kaikilla osallistujilla, joilla oli mahdollisuus saavuttaa päätetapahtuma. COVID-19-tapausten keräysjakso alkoi 1. annoksen saamisesta ja päättyi seurantajakson loppuun.
- f. Tehon arviointi perustui arviointikelpoiseen tehopopulaatioon (7 vuorokautta), johon sisältyivät kaikki soveltuvat satunnaistetut osallistujat, jotka olivat saaneet kaikki tutkimusrokoteannokset satunnaistetusti ennalta määritetyn aikaikkunan sisällä, ja joilla ei lääkärin arvion mukaan esiintynyt muita merkittäviä poikkeamia tutkimussuunnitelmasta.
- g. Kokonaisseuranta-aika 1 000 henkilövuotena kyseisen päätetapahtuman suhteen kaikilla osallistujilla, joilla oli mahdollisuus saavuttaa päätetapahtuma. COVID-19-tapausten keräysjakso alkoi 7 vuorokauden kuluttua annoksen 2 saamisesta ja päättyi seurantajakson loppuun.

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

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

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

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

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

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

#### Teho ja immunogeenisuus 5–11-vuotiailla (5-vuotiaista alle 12-vuotiaisiin) lapsilla – 2 annoksen jälkeen

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

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

**Taulukko 5. Rokotteen teho – COVID-19:n ilmeneminen vähintään 7 vuorokautta 2. annoksen jälkeen: Ei todisteita infektiosta ennen kuin 2. annoksesta oli kulunut 7 vuorokautta – Faasi 2/3 – 5–11-vuotiaiden lasten arvioitavissa oleva tehopopulaatio**

<b>Ensimmäisen COVID-19:n ilmeneminen vähintään 7 vuorokautta 2. annoksen jälkeen 5–11-vuotiailla lapsilla, joilla ei ollut todisteita aiemmasta SARS-CoV-2 infektiosta*</b>			
	<b>COVID-19-mRNA-rokote 10 mikrogrammaa /annos N<sup>a</sup>=1 305 tapausta n1<sup>b</sup> Seuranta-aika<sup>c</sup> (n2<sup>d</sup>)</b>	<b>Lumerokote N<sup>a</sup>=663 tapausta n1<sup>b</sup> Seuranta-aika<sup>c</sup> (n2<sup>d</sup>)</b>	<b>Rokotteen teho % (95 %-n CI)</b>
5–11-vuotiaat lapset	3 0,322 (1 273)	16 0,159 (637)	90,7 (67,7; 98,3)

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

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

- N = Osallistujien lukumäärä ryhmässä.
- n1 = Päätetapahtuman määritelmän saavuttaneiden osallistujien lukumäärä.
- Kokonaisseuranta-aika 1 000 henkilövuotena kyseisen päätetapahtuman suhteen kaikilla osallistujilla, joilla oli mahdollisuus saavuttaa päätetapahtuma. COVID-19-tapausten keräysjakso alkoi 7 vuorokauden kuluttua annoksen 2 saamisesta ja päättyi seurantajakson loppuun.
- n2 = Osallistujien määrä, joilla oli mahdollisuus saavuttaa päätetapahtuma.

Etukäteen määritetyn hypoteesin mukainen tehoanalyysi suoritettiin sokkoutetun lumelääkekontrolloidun seurantajakson aikana ilmenneillä uusilla varmistetuilla COVID-19-tapauksilla, jolloin tehopopulaation seuranta-aika oli enintään 6 kuukautta 2. annoksen jälkeen.

Tutkimuksen 3 tehoanalyysissä 5–11-vuotiailla lapsilla, joilla ei ollut todisteita aikaisemmasta infektiosta, 2 703 rokotetun osallistujan joukossa esiintyi 10 tapausta ja 1 348 lumerokotteen saaneen joukossa esiintyi 42 tapausta. Tehon piste-estimaatti on 88,2 % (95 %-n luottamusväli 76,2; 94,7) aikana, jolloin deltavariantti oli vallitseva viruskanta. Niillä osallistujilla, joilla joko oli tai ei ollut todisteita aikaisemmasta infektiosta, 3 018 rokotetun osallistujan joukossa esiintyi 12 tapausta ja 1 511 lumerokotteen saaneen joukossa esiintyi 42 tapausta. Tehon piste-estimaatti on 85,7 % (95 %-n luottamusväli 72,4; 93,2).

Tutkimuksessa 3 SARS-CoV-2:n 50 % neutraloivien titterien (NT50) analyysi tehtiin 1 kuukausi toisen annoksen jälkeen osajoukolla, johon valittiin sattumanvaraisesti osallistujia, ja se osoittautui tehokkaaksi vertailtaessa (immunobridging) tutkimuksen 3 faasiin 2/3 osallistuneiden 5–11-vuotiaiden (5-vuotiaista alle 12-vuotiaisiin) lasten immuunivasteita tutkimuksen 2 faasiin 2/3 osallistuneiden 16–25-vuotiaiden osallistujien immuunivasteisiin. Osallistujilla ei ollut serologista tai virologista todisteita aikaisemmasta SARS-CoV2-infektiosta enintään 1 kuukausi toisen annoksen jälkeen, joten he täyttivät ennalta määritellyt vertailukelpoisuutta (immunobridging) koskevat kriteerit sekä geometristen keskiarvojen suhteen (GMR) että serovasteiden välisen eron osalta, kun serovaste määriteltiin SARS-CoV-2:n NT50-arvon  $\geq 4$ -kertaistumiseksi lähtötilanteesta (ennen 1. annosta).

5–11-vuotiaiden (5-vuotiaista alle 12-vuotiaisiin) lasten SARS-CoV-2:n NT50-arvon GMR 1 kuukausi toisen annoksen jälkeen suhteessa 16–25-vuotiaisiin nuoriin aikuisiin oli 1,04 (kaksisuuntainen 95 %-n luottamusväli: 0,93; 1,18). Niistä osallistujista, joilla ei ollut todisteita aikaisemmasta SARS-CoV-2-infektiosta enintään 1 kuukausi toisen annoksen jälkeen, 5–11-vuotiaista lapsista 99,2 %:lla ja 16–25-vuotiaista osallistujista 99,2 %:lla todettiin serovaste 1 kuukausi toisen annoksen saamisen jälkeen.



Kahden ikäryhmän (lapset – nuoret aikuiset) välinen ero serovasteen saaneiden osallistujien osuudessa oli 0,0 % (kaksitahoinen 95 %:n luottamusväli: -2,0 %; 2,2 %). Nämä tiedot esitetään taulukossa 6.

**Taulukko 6. 50 % neutraloivan titterin geometrinen keskiarvojen suhteen ja serovasteen saaneiden osallistujien prosenttiosuuksien erojen yhteenveto – 5–11-vuotiaiden lasten (Tutkimus 3) ja 16–25-vuotiaiden osallistujien (Tutkimus 2) vertailu – osallistujat, joilla ei ollut todisteita infektiosta enintään 1 kuukausi toisen annoksen jälkeen – immunobridging-osajoukko – Faasi 2/3 – arviointikelpoinen immunogeenisuuspopulaatio**

		COVID-19-mRNA-rokote		5–11-vuotiaat/ 16–25-vuotiaat	
		10 mikrogrammaa /annos 5–11-vuotiaat N <sup>a</sup> =264	30 mikrogrammaa /annos 16–25-vuotiaat N <sup>a</sup> =253		
	Aika- piste <sup>b</sup>	GMT <sup>c</sup> (95 %:n CI <sup>c</sup> )	GMT <sup>c</sup> (95 %:n CI <sup>c</sup> )	GMR <sup>d</sup> (95 %:n CI <sup>d</sup> )	Täytti immunobridging -tavoitteen <sup>e</sup> (K/E)
<b>Geometrinen keskiarvo, 50 % neutraloiva titteri<sup>f</sup> (GMT<sup>c</sup>)</b>	1 kk 2. annokse n jälkeen	1 197,6 (1 106,1; 1 296,6)	1 146,5 (1 045,5; 1 252,2)	1,04 (0,93; 1,18)	K
	<b>Aikapiste<sup>b</sup></b>	<b>n<sup>g</sup> (%) (95% CI<sup>h</sup>)</b>	<b>n<sup>g</sup> (%) (95% CI<sup>h</sup>)</b>	<b>Ero %<sup>i</sup> (95 %:n CI<sup>f</sup>)</b>	<b>Täytti immunobridging -tavoitteen<sup>k</sup> (K/E)</b>
<b>Serovaste- prosentti (%) 50 % neutraloivalle titterille<sup>f</sup></b>	1 kk 2. annokse n jälkeen	262 (99,2) (97,3; 99,9)	251 (99,2) (97,2; 99,9)	0,0 (-2,0; 2,2)	K

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

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

Huomautus: Serovaste määriteltiin NT50-arvon  $\geq 4$ -kertaistumiseksi lähtötilanteesta (ennen 1. annosta). Jos lähtötilanteen arvo jäi LLOQ:n alapuolelle, rokotteen jälkeen tehdyssä mittauksessa saatu tulos  $\geq 4 \times$  LLOQ määriteltiin serovasteeksi.

- N = Osallistujien lukumäärä, joilta oli saatavilla päteviä ja varmoja määrittelytuloksia ennen rokotetta ja 1 kuukauden kohdalla toisen annoksen jälkeen. Näitä arvoja käytettiin nimittäjinä serovasteita koskevissa prosenttiosuuslaskuissa.
- Tutkimussuunnitelmassa määritelty ajankohta verinäytteen ottamiselle.
- GMT-arvot ja kaksisuuntaiset 95 %:n luottamusvälit laskettiin korottamalla potenssiin titterien logaritmikeskiarvot ja vastaavat luottamusvälit (perustuu Studentin t-jakaumaan). LLOQ:n alapuolelle jäävien määrittelytulosten arvoksi määritettiin  $0,5 \times$  LLOQ.
- GMR-arvot ja kaksisuuntaiset 95 %:n luottamusvälit laskettiin korottamalla potenssiin määrittelytulosten logaritmien titterit (5–11-vuotiaat – 16–25-vuotiaat) ja vastaavat luottamusvälit (perustuu Studentin t-jakaumaan).
- GMT:in perustuva vertailukelpoisuus (immunobridging) todettiin, jos GMR:n kaksisuuntaisen 97,5 %:n luottamusvälin alaraja oli  $> 0,67$  ja GMR:n piste-estimaatti oli  $\geq 0,80$ .
- SARS-CoV-2:n NT50 määritettiin SARS-CoV-2-viruksen mNeonGreen-mikroneutralisaatiomäärityksellä. Määrityksessä käytetään USA\_WA1/2020-kannasta johdettua fluoresoivaa raportoijavirusta, ja viruksen

neutralisaatio luetaan Vero-soluista muodostuvasta yksisolukerroksesta. Näytteen NT50 määritetään resiprookkiseksi seerumilaimennokseksi, jossa 50 % viruksista on neutraloitu.

- g. n = Niiden osallistujien lukumäärä, joilla todettiin NT50:n perustuva serovaste 1 kuukausi 2. annoksen jälkeen.
- h. Eksakti kaksisuuntainen luottamusväli, joka perustuu Clopper-Pearsonin menetelmään.
- i. Suhteellisten osuuksien ero, joka ilmaistaan prosenttilukuna (5–11-vuotiaat – 16–25-vuotiaat).
- j. Kaksisuuntainen luottamusväli, joka perustuu Miettisen ja Nurmisen menetelmällä lasketulle suhteellisten osuuksien erolle, ilmaistaan prosenttilukuna.
- k. Serovasteiden prosenttiosuuksiin perustuva vertailukelpoisuus (immunobridging) todettiin, jos serovasteiden eron kaksisuuntaisen 95 %:n luottamusvälin alaraja on suurempi kuin -10,0 %.

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

Comirnaty-tehosteannos annettiin satunnaisesti valituille 401 tutkittavalle tutkimuksessa 3. Tehosteannoksen teho 5–11-vuotiailla päätettiin immunogeenisuuden perusteella. Immunogeenisuutta arvioitiin NT50-arvolla suhteessa SARS-CoV-2-vertailukantaan (USA\_WA1/2020). Analyysissa, jossa 1 kuukausi tehosteannoksen jälkeen saatua NT50-arvoa verrattiin ennen tehosteannosta saatuun NT50-arvoon, todettiin GMT:n merkittävää nousua 5–11-vuotiailla tutkittavilla, joilla ei ollut serologisia tai virologisia todisteita aikaisemmasta SARS-CoV-2-infektiosta enintään 1 kuukausi 2. annoksen ja tehosteannoksen jälkeen. Analyysin yhteenveto esitetään taulukossa 7.

**Taulukko 7. Geometrinen keskititterien yhteenveto – NT50 – osallistajat, joilla ei ollut todisteita infektiosta – faasi 2/3 – immunogeenisuusryhmä – 5–11-vuotiaat – arviointikelpoinen immunogeenisuuspopulaatio**

	Aikapiste <sup>a</sup>		
	1 kuukausi tehosteannoksen jälkeen (n <sup>b</sup> =67)	1 kuukausi 2. annoksen jälkeen (n <sup>b</sup> =96)	1 kuukausi tehosteannoksen jälkeen/ 1 kuukausi 2. annoksen jälkeen
Määrittäminen	GMT <sup>c</sup> (95 %:n CI <sup>c</sup> )	GMT <sup>c</sup> (95 %:n CI <sup>c</sup> )	GMR <sup>d</sup> (95 %:n CI <sup>d</sup> )
SARS-CoV-2-neutralointimääritys - NT50 (titteri)	2 720,9 (2 280,1; 3247,0)	1 253,9 (1 116,0; 1 408,9)	2,17 (1,76; 2,68)

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

- a. Tutkimussuunnitelmassa määritelty ajankohta verinäytteen ottamiselle.
- b. n = Niiden osallistujien lukumäärä, joilla todettiin kyseisessä määrittämissä serovaste tietyn annoksen / näytteenottoajankohdan kohdalla.
- c. GMT-arvot ja kaksisuuntaiset 95 %:n luottamusvälit laskettiin korottamalla potenssiin titterien logaritmeskiarvot ja vastaavat luottamusvälit (perustuu Studentin t-jakaumaan). LLOQ:n alapuolelle jäävien määritystulosten arvoksi määritettiin 0,5 × LLOQ.
- d. GMT-arvot ja kaksisuuntaiset 95 %:n luottamusvälit laskettiin korottamalla potenssiin titterien logaritmien keskierot (1 kuukausi tehosteannoksen jälkeen miinus 1 kuukausi 2. annoksen jälkeen) ja vastaavat luottamusvälit (perustuu Studentin t-jakaumaan).

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

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

Taulukossa 8 esitetään tulokset rokotteen tehosta 3. annoksen jälkeen 6 kuukauden – 4 vuoden ikäisillä osallistujilla.

**Taulukko 8. Rokotteen teho – COVID-19:n ilmeneminen vähintään 7 vuorokautta 3. annoksen jälkeen – sokkoutettu seurantajakso – osallistujat, joilla ei ollut todisteita infektiosta, ennen kuin 3. annoksesta oli kulunut 7 vuorokautta – faasi 2/3 – 6 kuukauden – 4 vuoden ikäiset – arvioitavissa oleva tehopopulaatio (3 annosta)**

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

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

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

- N = Osallistujien lukumäärä ryhmässä.
- n1 = Päätetapahtuman määritelmän saavuttaneiden osallistujien lukumäärä.
- Kokonaisseuranta-aika 1 000 henkilövuotena kyseisen päätetapahtuman suhteen kaikilla osallistujilla, joilla oli mahdollisuus saavuttaa päätetapahtuma. COVID-19-tapausten keräysjakso alkoi 7 vuorokauden kuluttua annoksen 3 saamisesta ja päättyi seurantajakson loppuun.
- n2 = Osallistujien määrä, joilla oli mahdollisuus saavuttaa päätetapahtuma.
- Rokotteen tehon kaksisuuntainen 95 %:n luottamusväli (CI) määritettiin Clopper-Pearsonin menetelmällä ja on mukautettu seuranta-aikaan.

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

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

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

SARS-CoV-2:n 50 % neutraloivia vasta-ainetittereitä (NT50) verrattiin immunogeenisuusosajoukkojen välillä, joista toinen sisälsi tutkimuksesta 3 faasin 2/3 osallistujia, iältään 6–23 vuorokautta ja 2–4 vuotta, yksi kuukausi 3 annoksen perusrrokotesarjan jälkeen, ja toinen oli satunnaisesti valittu osajoukko tutkimuksesta 2 faasin 2/3 osallistujia, iältään 16–25 vuotta, yksi

kuukausi 2 annoksen perusrokotesarjan jälkeen. Vertailu tehtiin mikroneutralisaatiomäärityksellä käyttämällä viitekantaa (USA\_WA1/2020).

Ensisijaisissa immunobridging-analyseissa verrattiin geometrisiä keskitittereitä (käyttämällä geometristen keskiarvojen suhdetta [GMR]) ja serovasteen (määritelty SARS-CoV-2:n NT50:n suurenemisena vähintään nelinkertaisesti tilanteesta ennen annoksen 1 saamista) prosenttiosuuksia arvioitavissa olevassa immunogeenisuuspopulaatioissa, jonka 6–23 kuukauden ja 2–4 vuoden ikäisillä osallistujilla ei ollut todisteita aiemmasta SARS-CoV-2-infektiosta siihen mennessä, kun oli kulunut 1 kuukausi 3. annoksen saamisesta, ja 16–25 vuoden ikäisillä oli kulunut 1 kuukausi 2. annoksen saamisesta. Ennalta määritetyt immunobridging-kriteerit täyttyivät sekä GMR:n että serovasteen eron osalta kummassakin ikäryhmässä (taulukko 9).

**Taulukko 9. SARS-CoV-2:n GMT-arvot (NT50) ja serovasteen saaneiden osallistujien prosenttiosuuksien ero 1 kuukausi rokotesarjan jälkeen – immunobridging-osajoukko eli 6 kuukauden - 4 vuoden ikäiset osallistujat (tutkimus 3) 1 kuukausi annoksen 3 jälkeen ja 16–25-vuotiaat osallistujat (tutkimus 2) 1 kuukausi annoksen 2 jälkeen – ei todisteita SARS-CoV-2-infektiosta – arvioitavissa oleva immunogeenisuuspopulaatio**

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

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

Huomautus: Analyysiin sisällytettiin osallistujat, joilla ei ollut serologisia tai virologisia todisteita [enintään 1 kuukausi toisen annoksen (tutkimus 2) jälkeen tai 1 kuukausi kolmannen annoksen (tutkimus 3) jälkeen otettu verinäyte] aiemmasta SARS-CoV-2-infektiosta [eli negatiivinen N-proteiiniin sitoutuva vasta-aine (seerumi) 1. annoksen käynnillä, 3. annoksen käynnillä (tutkimus 3) ja joko 1 kuukausi toisen annoksen jälkeen (tutkimus 2) tai 1 kuukausi kolmannen annoksen jälkeen (tutkimus 3), ei NAAT-testillä (nenänielunäyte) todettua SARS-CoV-2-infektiota ensimmäisen, toisen ja kolmannen (tutkimus 3) annoksen käynneillä, ja

negatiivinen tulos NAAT-testistä (nenänielunäyte) kaikilla aikataulun ulkopuolisilla käynneillä, jotka järjestettiin enintään 1 kuukausi toiseen annokseen (tutkimus 2) tai 1 kuukausi kolmanteen annokseen (tutkimus 3) liittyvän verinäytteen ottamisen jälkeen] ja jotka eivät olleet sairastaneet COVID-19:ää.

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

- a. N = Sellaisten osallistujien lukumäärä, joilta oli saatavilla päteviä ja varmoja GMT-määrittelyjen tuloksia kyseisestä määrittelystä kullakin annoksen saamisen / näytteenoton hetkellä ja joilta oli saatavilla päteviä ja varmoja serovasteen prosenttiarvojen tuloksia kyseisestä määrittelystä sekä lähtötilanteessa että kullakin annoksen saamisen / näytteenoton hetkellä.
- b. GMT-arvot ja kaksisuuntaiset 95 %:n luottamusvälit laskettiin korottamalla potenssiin titterien logaritmikeskiarvot ja vastaavat luottamusvälit (perustuu Studentin t-jakaumaan). LLOQ:n alapuolelle jäävien määritystulosten arvoksi määritettiin  $0,5 \times$  LLOQ.
- c. GMR-arvot ja kaksisuuntaiset 95 %:n luottamusvälit laskettiin korottamalla potenssiin titterien logaritmien keskiarvot (nuorempi ikäryhmä miinus 16–25-vuotiaat) ja vastaavat luottamusvälit (perustuu Studentin t-jakaumaan).
- d. Kummassakin nuorempien ikäryhmässä (2–4 vuoden ja 6–23 kuukauden ikäiset) GMR:ään perustuva vertailukelpoisuus (immunobridging) todettiin, jos GMR:n kaksisuuntaisen 95 %:n luottamusvälin alaraja oli  $> 0,67$  ja GMR:n piste-estimaatti oli  $\geq 0,8$ .
- e. SARS-CoV-2:n NT50 määritettiin SARS-CoV-2-viruksen mNeonGreen-mikroneutralisaatiomäärittelyllä. Määrittelyssä käytetään USA\_WA1/2020-kannasta johdettua fluoresoivaa raportoijavirusta, ja viruksen neutralisaatio luetaan Vero-soluista muodostuvasta yksisolukerroksesta. Näytteen NT50 määritetään resiprookkiseksi seerumilaimennokseksi, jossa 50 % viruksista on neutraloitu.
- f. n = Sellaisten osallistujien lukumäärä, joilta oli saatavilla serovastetulos kyseisestä määrittelystä kullakin annoksen saamisen / näytteenoton hetkellä.
- g. Eksakti kaksisuuntainen luottamusväli, joka perustuu Clopper-Pearsonin menetelmään.
- h. Suhteellisten osuuksien ero, joka ilmaistaan prosenttilukuna (nuorempi ikäryhmä miinus 16–25 vuotiaat).
- i. Kaksisuuntainen luottamusväli, joka perustuu Miittisen ja Nurmisen menetelmällä lasketulle suhteellisten osuuksien erolle, ilmaistaan prosenttilukuna.
- j. Kummassakin nuorempien ikäryhmässä (2–4 vuoden ja 6–23 kuukauden ikäiset) serovasteiden prosenttiosuuksiin perustuva vertailukelpoisuus (immunobridging) todettiin, jos osuuksien eron kaksisuuntaisen 95 %:n luottamusvälin alaraja on suurempi kuin -10,0 % ja GMR:ään perustuvat immunobridging-kriteerit täytyivät.

### Pediatriset potilaat

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

## **5.2 Farmakokinetiikka**

Ei oleellinen.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

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

### Yleinen toksisuus

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

### Genotoksisuus/karsinogeenisuus

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

### Lisääntymistoksisuus

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

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

((4-hydroksibutyryli)atsanediyyli)di(heksaani-6,1-diyyli)di(2-heksyylidekanoaatti) (ALC-0315)  
2-[(polyetyleeniglykoli)-2000]-N,N-ditetradekyyliasetamidi (ALC-0159)  
1,2-distearoyyli-sn-glysero-3-fosfokoliini (DSPC)  
Kolesteroli  
Trometamoli  
Trometamolihydrokloridi  
Sakkarooosi  
Injektionesteisiin käytettävä vesi

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

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

### 6.3 Kesto aika

Avaamaton injektio pullo:

Pakastettu injektio pullo

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

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

Kun 10 rokotteen pakkausta säilytetään pakastettuna lämpötilassa  $-90 \dots -60$  °C, se voidaan sulattaa joko lämpötilassa  $2-8$  °C kahdessa tunnissa tai yksittäiset injektio pullo t voidaan sulattaa huoneenlämmössä (enintään  $30$  °C) 30 minuutissa.

Sulatettu injektio pullo

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

- Kun rokote siirretään säilytettäväksi lämpötilaan  $2-8$  °C, viimeinen käyttöpäivämäärä on kirjoitettava ulkopakkaukseen.
- Kun valmiste siirretään säilytettäväksi lämpötilassa  $2-8$  °C, päivitetty viimeinen käyttöpäivä on kirjoitettava ulkopakkaukseen ja rokote käytettävä tai hävitettävä tähän päivitettyyn viimeiseen käyttöpäivään mennessä. Alkuperäinen viimeinen käyttöpäivä on yliviivattava.
- Jos rokote vastaanotetaan lämpötilassa  $2-8$  °C, se on säilytettävä lämpötilassa  $2-8$  °C. Tarkista, että ulkopakkaukseen on päivitetty viimeinen käyttöpäivä, jonka tulee olla jääkaapissa säilyttämisen viimeinen käyttöpäivä, ja että alkuperäinen viimeinen käyttöpäivä on yliviivattu.

Ennen käyttöä avaamatonta injektio pullo t voi säilyttää enintään 12 tuntia lämpötilassa  $8-30$  °C.

Sulatettuja injektio pullo t voi käsitellä huoneenvalossa.

## Sulatuksen jälkeen rokotetta ei saa pakastaa uudelleen.

### Lämpötilapoikkeaman käsittely jääkaapissa säilyttämisen aikana

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

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

### Laimennettu lääkevalmiste

Kemiallisen ja fysikaalisen käytönaikaisen säilyvyyden on osoitettu olevan 12 tuntia lämpötilassa  $2-30\text{ °C}$  sen jälkeen, kun valmiste on laimennettu  $9\text{ mg/ml}$  ( $0,9\%$ ) natriumkloridi-injektionesteellä, mukaan lukien enintään 6 tunnin pituinen kuljetusaika. Mikrobiologiselta kannalta valmiste on käytettävä välittömästi, ellei laimennusmenetelmä sulje pois mikrobikontaminaation mahdollisuutta. Jos sitä ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

## 6.4 Säilytys

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

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

Sulatetun ja laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

## 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

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

Pakkauskoko: 10 injektiopulloa

## 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

### Käsittelyohjeet ennen käyttöä

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

- Tarkista, että injektiopullossa on **muovinen punaruskea korkki** ja valmisteen **nimi on Comirnaty 3 mikrogrammaa/annos injektiokonsentraatti, dispersiota varten** (6 kuukauden – 4 vuoden ikäiset lapset ja imeväiset).
- Jos injektiopullossa on toisen valmisteen nimi etiketissä, katso kyseisen lääkemuodon valmisteyhteenvetoa.
- Jos injektiopullo säilytetään pakastettuna, se on sulatettava ennen käyttöä. Pakastetut injektiopullot on siirrettävä sulamaan tilaan, jonka lämpötila on  $2-8\text{ °C}$ ; 10 injektiopullon pakkauksen sulamiseen voi kulua 2 tuntia. Varmista ennen käyttöä, että injektiopullot ovat täysin sulaneita.
- Kun siirrät injektiopullot säilytykseen lämpötilaan  $2-8\text{ °C}$ , päivitä kotelossa oleva viimeinen käyttöpäivämäärä.
- Avaamattomia injektiopulloja voi **säilyttää 10 viikkoa lämpötilassa  $2-8\text{ °C}$** , jos pakkaukseen painettu viimeinen käyttöpäivämäärä (EXP) ei ylity.
- Yksittäisiä pakastettuja injektiopulloja voi vaihtoehtoisesti sulattaa 30 minuutin ajan enintään  $30\text{ °C}$ :n lämpötilassa.

- Ennen käyttöä avaamatonta injektiopulloa voidaan säilyttää korkeintaan 12 tuntia enintään 30 °C:n lämpötilassa. Sulatettuja injektiopulloja voi käsitellä huoneenvalossa.

### Laimennus

- Anna sulatetun injektiopullon lämmitä huoneenlämpöiseksi, ja kääntele sitä varovasti 10 kertaa ennen laimentamista. Ei saa ravistaa.
- Ennen laimennusta sulatettu dispersio voi sisältää valkoisia tai vaaleita läpinäkymättömiä hajanaisia hiukkasia.
- Sulatettu rokote on laimennettava alkuperäisessä injektiopullossa **2,2 ml:lla natriumkloridia 9 mg/ml (0,9 %) -injektionesteellä, liuosta varten**, käyttämällä 21 gaugen tai ohuempaa neulaa ja aseptisia tekniikoita.
- Injektiopullon paine on tasattava, ennen kuin neula poistetaan injektiopullostani, vetämällä 2,2 ml ilmaa tyhjiään laimennusruiskuun.
- Laimennettua dispersiota on käännettävä varovasti ylösalaisin 10 kertaa. Ei saa ravistaa.
- Laimennetun rokotteen pitäisi olla valkoista tai vaaleaa dispersiota, jossa ei näy hiukkasia. Älä käytä laimennettua rokotetta, jos siinä näkyy hiukkasia tai värimuutoksia.
- Laimennettua rokotetta sisältäviin injektiopulloihin on merkittävä asianmukainen **hävityspäivämäärä ja -kellonaika**.
- **Laimennuksen jälkeen** säilytä lämpötilassa 2-30 °C ja käytä **12 tunnin** kuluessa.
- Laimennettua dispersiota ei saa pakastaa eikä ravistaa. Jos laimennettua dispersiota säilytetään jääkaapissa, sen on annettava lämmitä huoneenlämpöiseksi ennen käyttöä.

### 0,2 ml:n annosten valmisteleminen

- Laimennuksen jälkeen injektiopullo sisältää 2,6 ml rokotetta, josta voidaan vetää kymmenen 0,2 ml:n annosta.
- Puhdista injektiopullon tulppa kertakäyttöisellä antiseptisellä vanulapulla noudattaen aseptista tekniikkaa.
- Vedä ruiskuun 0,2 ml 6 kuukauden – 4 vuoden ikäisille lapsille ja imeväisille tarkoitettua Comirnaty-valmistetta.  
Jotta yhdestä injektiopullostani saataisiin vedettyä kymmenen annosta, on **käytettävä pienen kuolleeseen tilavuuden ruiskuja ja/tai neuloja**. Ruisku- ja neulayhdistelmän kuollut tilavuus ei saa olla yli 35 mikrolitraa. Jos käytetään vakioruiskuja ja -neuloja, liuosta ei ehkä ole riittävästi, jotta yhdestä injektiopullostani voitaisiin vetää kymmenes annos.
- Jokaisessa annoksessa on oltava 0,2 ml rokotetta.
- Jos injektiopullossa jäljellä olevasta määrästä ei voida saada täyttä 0,2 ml:n annosta, hävitä injektiopullo ja mahdollinen yli jäänyt määrä.
- Hävitä käyttämätön rokote 12 tunnin sisällä laimennuksesta.

### Hävitäminen

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## 7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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



**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/20/1528/010

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

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

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

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

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

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 mikrogrammaa)/annos injektioneste, dispersio  
COVID-19-mRNA-rokote

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

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

Yksi annos (0,3 ml) sisältää 15 mikrogrammaa toutsinameraania ja 15 mikrogrammaa riltoutsinameraania, COVID-19-mRNA-rokotetta (nukleosidimuokattu, pakattuna lipidinanopartikkeleihin).

Toutsinameraani on yksijuosteinen lähetti-RNA (mRNA), jossa on päätelty 5'-pää. Lähetti-RNA on tuotettu käyttämällä solutonta *in vitro* -transkriptiota vastaavista DNA-templaateista, jotka koodaavat SARS-CoV-2-viruksen (Original) piikkiproteiinia (S). Riltoutsinameraani on yksijuosteinen lähetti-RNA (mRNA), jossa on päätelty 5'-pää. Lähetti-RNA on tuotettu käyttämällä solutonta *in vitro* -transkriptiota vastaavista DNA-templaateista, jotka koodaavat SARS-CoV-2-viruksen (Omicron BA.1) piikkiproteiinia (S).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, dispersio.

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

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 mikrogrammaa)/annos injektioneste, dispersio, on tarkoitettu 12 vuotta täyttäneiden ja sitä vanhempien henkilöiden aktiiviseen immunisaatioon SARS-CoV-2-viruksen aiheuttamaa COVID-19:ää vastaan, kun rokotettavat henkilöt ovat saaneet aiemmin vähintään COVID-19-perusrokotesarjan (katso kohdat 4.2 ja 5.1).

Tätä rokotetta on käytettävä viranomaisten suositusten mukaisesti.

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

#### Vähintään 12-vuotiaat henkilöt

Comirnaty Original/Omicron BA.1 injektoidaan lihakseen yksittäisenä 0,3 ml:n annoksena vähintään 12-vuotiaille henkilöille, jotka ovat aikaisemmin saaneet ainakin perusrokotussarjan COVID-19:ää vastaan (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Jos henkilö on aikaisemmin saanut COVID-19-rokotuksen, Comirnaty Original/Omicron BA.1

annetaan vähintään 3 kuukautta viimeisimmän COVID-19-rokotuksen jälkeen.

#### Vaikeasti immuunipuutteiset, vähintään 12-vuotiaat henkilöt

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

#### Pediatriset potilaat

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

Rokotteen turvallisuutta ja tehoa alle 6 kuukauden ikäisille lapsille ei ole vielä varmistettu.

#### Iäkkäät

Iäkkäiden  $\geq 65$ -vuotiaiden henkilöiden annosta ei tarvitse muuttaa.

#### Antotapa

Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 mikrogrammaa)/annos injektioneste, dispersio, annetaan lihakseen (ks. kohta 6.6). Ei saa laimentaa ennen käyttöä.

Comirnaty Original/Omicron BA.1 -injektiopullot sisältävät kuusi 0,3 ml:n annosta rokotetta. Jotta yhdestä injektiopullostsa saataisiin vedettyä 6 annosta, on käytettävä pienen kuolleisuuden tilavuuden ruiskuja ja/tai neuloja. Ruisku- ja neulayhdistelmän kuollut tilavuus ei saa olla yli 35 mikrolitraa. Jos käytetään vakioruiskuja ja -neuloja, liuosta ei ehkä ole riittävästi, jotta yhdestä injektiopullostsa voitaisiin vetää kuudes annos. Ruiskun ja neulan tyypistä riippumatta:

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

Suosittelun antokohta on hartialihaks.

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

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

Ks. kohdasta 4.4 tehtävät varotoimet ennen rokotteen antamista.

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

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### Jäljitettävyyden

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

#### Yleisiä suosituksia

##### Yliherkkyys ja anafylaksia

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

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

#### Sydänlihastulehdus ja sydänpussitulehdus

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

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

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

#### Ahdistukseen liittyvät reaktiot

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

#### Samanaikainen sairaus

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

#### Trombosytopenia ja hyytymishäiriöt

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

#### Immuunipuutteiset henkilöt

Rokotteen tehoa ja turvallisuutta ei ole arvioitu immuunipuutteisilla henkilöillä, kuten immunosuppressiohoitoa saavilla. Comirnaty Original/Omicron BA.1 -rokotteen teho voi olla heikompi immuunipuutteisilla yksilöillä.

#### Suojan kesto

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

#### Rokotteen tehon rajoitukset

Kuten kaikkien rokotteiden kohdalla, Comirnaty Original/Omicron BA.1 -rokote ei ehkä suojaa kaikkia rokotteiden saajia. Rokotetut eivät ehkä ole täysin suojattuja ennen kuin 7 vuorokautta rokotuksen saamisen jälkeen.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Samanaikaista Comirnaty Original/Omicron BA.1 -rokotteen antoa muiden rokotteiden kanssa ei ole tutkittu.

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Raskaus

Tietoja Comirnaty Original/Omicron BA.1 -rokotteen käytöstä raskauden aikana ei ole vielä saatavilla.

Suuri määrä havainnointitietoa naisista, jotka saivat ensimmäisen käyttöön hyväksytyyn Comirnaty-rokotteen raskauden toisella tai kolmannella raskauskolmanneksella, ei ole kuitenkaan osoittanut raskauden lopputuloksiin liittyvien haitallisten vaikutusten lisääntymistä. Vaikka tiedot raskaustuloksista ensimmäisen kolmanneksen aikana saadun rokotuksen jälkeen ovat niukkoja, suurentunutta keskenmenoriskiä ei ole havaittu. Eläinkokeet eivät osoita suoria tai epäsuoria haitallisia vaikutuksia raskauteen, alkio-/sikiökehitykseen, synnytykseen tai syntymänjälkeisen kehitykseen (ks. kohta 5.3). Koska valmisteiden väliset erot rajoittuvat piikkiproteiinien sekvenssiin eikä reaktogeenisuudessa ei ole kliinisesti merkitseviä eroja, Comirnaty Original/Omicron BA.1-rokotetta voi käyttää raskauden aikana.

##### Imetys

Tietoja Comirnaty Original/Omicron BA.1 -rokotteen käytöstä imetyksen aikana ei ole vielä saatavilla.

Ei ole kuitenkaan odotettavissa vaikutuksia vastasyntyneisiin tai imeväisiin, sillä rokotteen systeeminen altistus rintaruokkivalle naiselle on merkityksetön. Havainnointitiedot ensimmäisen käyttöön hyväksytyyn Comirnaty-rokotuksen saamisen jälkeen imettäneistä naisista eivät ole osoittaneet vastasyntyneisiin/imeväisiin kohdistuvaa haittavaikutusten riskiä. Comirnaty Original/Omicron BA.1 -rokotetta voi käyttää rintaruokinnan aikana.

##### Hedelmällisyys

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

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Comirnaty Original/Omicron BA.1 -valmisteella ei ole haitallista vaikutusta tai on vain vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Jotkin kohdassa 4.8 mainituista vaikutuksista voivat kuitenkin väliaikaisesti vaikuttaa ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn.

## 4.8 Haittavaikutukset

### Turvallisuusprofiilin yhteenvedo

#### Comirnaty Original/Omicron BA.1

*Vähintään 55-vuotiaat osallistujat – Comirnaty Original/Omicron BA.1 – tehostennoksen (neljäs annos) jälkeen*

Tutkimuksen 4 (faasi 3) alaryhmässä 305 vähintään 55-vuotiaasta aikuista, jotka olivat saaneet kolme Comirnaty-annosta, saivat Comirnaty Original/Omicron BA.1 -tehosteen (15/15 mikrog) (neljäs annos) 4,7–11,5 kuukautta kolmannen annoksen jälkeen. Comirnaty Original/Omicron BA.1 -tehosteannoksen (neljännen annoksen) saaneiden osallistujien mediaaniseuranta-aika oli vähintään 1,7 kuukautta.

Comirnaty Original/Omicron BA.1 -tehosteen (neljäs annos) yleinen turvallisuusprofiili vastasi edellisen Comirnaty-tehosteen (kolmas annos) turvallisuusprofiilia. Yleisimmät haittavaikutukset vähintään 55-vuotiailla koehenkilöillä olivat pistoskohdan kipu (> 50 %), väsymys (> 40 %), päänsärky (> 30 %), lihaskipu (> 20 %), vilunväreet ja nivelkipu (> 10 %). Uusia Comirnaty Original/Omicron BA.1 -valmisteseen liittyviä haittavaikutuksia ei havaittu.

*Osallistujat 18-vuotiaista enintään 55-vuotiaisiin – monovalentin Omicron BA.1 -tehosteannoksen (neljäs annos) jälkeen*

Comirnaty Original/Omicron BA.1 -tehosteannoksen turvallisuus 18-vuotiaista enintään 55-vuotiaisiin pääteltiin turvallisuustiedoista, jotka saatiin alaryhmästä, johon kuului 315 aikuista 18-vuotiaista enintään 55-vuotiaisiin. Näille osallistujille annettiin Omicron BA.1 30 mikrogrammaa (monovalentti) -tehoste (neljäs annos) sen jälkeen, kun he olivat aiemmin saaneet kolme Comirnaty-annosta. Yleisimmät haittavaikutukset 18–55-vuotiailla osallistujilla olivat pistoskohdan kipu (> 70 %), väsymys (> 60 %), päänsärky (> 40 %), lihaskipu (> 30 %), vilunväreet (> 30 %) ja nivelkipu (> 20 %).

#### Comirnaty 30 mikrogrammaa

*Vähintään 16-vuotiaat osallistujat – 2 annoksen jälkeen*

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

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

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

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

*12–15-vuotiaat nuoret – 2 annoksen jälkeen*

Tutkimuksen 2 pitkän aikavälin turvallisuusseurannan analyysiin sisältyneistä nuorista 2 260 (1 131 Comirnaty-ryhmässä ja 1 129 lumeryhmässä) oli 12–15-vuotiaita. Näistä nuorista 1 559:ää

(786:ta Comirnaty-ryhmässä ja 773:a lumeryhmässä) on seurattu vähintään 4 kuukauden ajan toisen Comirnaty-annoksen jälkeen.

Comirnaty-valmisteen yleinen turvallisuusprofiili 12–15-vuotiailla nuorilla oli samankaltainen kuin vähintään 16-vuotiailla osallistujilla. 12–15-vuotiaiden, 2 annosta saaneiden nuorten yleisimpiä haittavaikutuksia olivat injektiokohdan kipu (> 90 %), väsymys ja päänsärky (> 70 %), lihaskipu ja vilunväristykset (> 40 %), nivelsärky ja kuume (> 20 %).

#### *Vähintään 12-vuotiaat tutkittavat – tehosteannoksen jälkeen*

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

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

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

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

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

#### Taulukko vähintään 12-vuotiailla esiintyneistä haittavaikutuksista Comirnaty ja Comirnaty Original/Omicron BA.1 -valmisteen kliinisten tutkimusten ja Comirnaty-valmisteen myyntiintulon jälkeisen kokemuksen perusteella

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

**Taulukko 1. Vähintään 12-vuotiailla esiintyneet haittavaikutukset Comirnaty- ja Comirnaty Original/Omicron BA.1 -valmisteen kliinisissä tutkimuksissa ja Comirnaty-valmisteen myyntiintulon jälkeisessä kokemuksessa**

<b>Elinjärjestelmä-luokka</b>	<b>Esiintymistiheys</b>	<b>Haittavaikutus</b>
Veri ja imukudos	Yleinen	Lymfadenopatia <sup>a</sup>
Immuuni-järjestelmä	Melko harvinainen	Yliherkkyysoireet (esim. ihottuma, kutina, nokkosihottuma <sup>b</sup> , angioödeema <sup>b</sup> )
	Tunteeton	Anafylaksia
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Melko harvinainen	Ruokahalun heikentyminen
Psykkiset häiriöt	Melko harvinainen	Unettomuus
Hermosto	Hyvin yleinen	Päänsärky
	Melko harvinainen	Heitehuimaus <sup>d</sup> ; letargia
	Harvinainen	Akuutti perifeerinen kasvohalvaus <sup>c</sup>
	Tunteeton	Parestesia <sup>d</sup> ; hypestesia <sup>d</sup>
Sydän	Hyvin harvinainen	Sydänlihastulehdus <sup>d</sup> ; sydänpussitulehdus <sup>d</sup>
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Ripuli <sup>d</sup>
	Yleinen	Pahoinvointi, oksentelu <sup>d</sup>
Iho ja ihonalainen kudos	Melko harvinainen	Liikahikoilu, yöhikoilu
	Tunteeton	Erythema multiforme <sup>d</sup>
Luusto, lihakset ja sidekudos	Hyvin yleinen	Nivelsärky, lihaskipu
	Melko harvinainen	Raajakipu <sup>e</sup>
Sukupuolielimet ja rinnat	Tunteeton	Runsas kuukautisvuoto <sup>h</sup>
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Kipu injektio kohdassa, väsymys, vilunväristykset, kuume <sup>f</sup> , injektio kohdan turvotus
	Yleinen	Injektio kohdan punoitus
	Melko harvinainen	Voimattomuus, huonovointisuus, injektio kohdan kutina
	Tunteeton	Rokotetun raajan voimakas turvotus <sup>d</sup> , kasvojen turvotus <sup>g</sup>

- 5-vuotiailla ja sitä vanhemmilla tutkittavilla lymfadenopatian esiintymistiheyden raportoitiin olevan suurempi tehosteannoksen jälkeen ( $\leq 2,8\%$ ) kuin ensimmäisten rokoteannosten jälkeen ( $\leq 0,9\%$ ).
- Nokkosihottuman ja angioödeeman esiintymistiheysluokka oli harvinainen.
14. marraskuuta 2020 mennessä kliinisten tutkimusten turvallisuusseuranta-aikana akuuttia perifeeristä kasvohalvausta (eli pareesia) raportoitiin neljällä rokotetta saaneella COVID-19-mRNA-rokoteryhmässä. Kasvohalvaus alkoi päivänä 37 ensimmäisen rokoteannoksen jälkeen (rokotettu ei saanut toista annosta) ja päivinä 3, 9 ja 48 toisen annoksen jälkeen. Akuuttia perifeeristä kasvohalvausta (eli pareesia) ei raportoitu lumerokotteen saaneissa ryhmässä.
- Haittavaikutus määritetty myyntiintulon jälkeen.
- Koskee käsivartta, johon rokote annettiin.
- Kuume esiintymistiheys oli suurempi 2. annoksen kuin 1. annoksen jälkeen.
- Markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu kasvojen turvotusta rokotteen saaneilla henkilöillä, joille on aiemmin annettu ihonalaisia täyteaineinjektioita.
- Useimmat tapaukset eivät ole olleet vakavia, ja ne ovat olleet ohimeneviä.

#### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

##### Sydänlihastulehdus ja sydänpussitulehdus

Comirnaty-rokotuksen jälkeinen sydänlihastulehduksen riski on suurin nuorilla miehillä (ks. kohta 4.4).

Kahdessa laajassa eurooppalaisessa farmakoepidemiologisessa tutkimuksessa arvioitiin nuorten miesten suurentunutta sairastumisriskiä toisen Comirnaty-annoksen jälkeen. Yksi tutkimus osoitti, että



seitsemän päivän kuluttua toisesta annoksesta 12–29-vuotiailla miehillä esiintyi noin 0,265 (95 %:n luottamusväli 0,255–0,275) sydänlihastulehdustapausta enemmän 10 000:ta henkilöä kohti kuin rokottamattomilla henkilöillä. Toinen tutkimus osoitti, että 28 päivän kuluttua toisesta annoksesta 12–29-vuotiailla miehillä esiintyi noin 0,56 (95 %:n luottamusväli 0,37–0,74) ylimääräistä sydänlihastulehdusta 10 000:ta kohti rokottamattomiin henkilöihin verrattuna.

Rajalliset tiedot viittaavat siihen, että Comirnaty-rokotteen jälkeisen sydänlihäs- ja sydänpussitulehduksen riski on alhaisempi 5–11-vuotiailla kuin 12–17 -vuotiailla.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta ja ilmoittavan eränumeron, jos se on saatavilla.

### **4.9 Yliannostus**

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

Yliannostustapauksissa suositellaan tarkkailemaan elintoimintoja ja antamaan oireenmukaista hoitoa.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

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

#### Vaikutusmekanismi

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

#### Teho

##### *Comirnaty Original/Omicron BA.1*

*Rokotteen relatiivinen immunogeenisuus vähintään 55-vuotiailla osallistujilla – Comirnaty Original/Omicron BA.1 -tehosteannoksen (neljäs annos) jälkeen*

Tutkimuksen 4 alaryhmän välialalyysissä (alaturkimus E) 610 vähintään 55-vuotiaista aikuista, jotka olivat aiemmin saaneet kolme annosta Comirnaty-annosta, saivat yhden seuraavista tehosteista (neljäs annos): Comirnaty (30 mikrogrammaa) tai Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 mikrogrammaa). Geometristen keskiarvojen suhteet ja serovasteet arvioitiin 1 kuukausi Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 mikrogrammaa) -tehosteannoksen jälkeen tiedonkeruun katkaisupäivään 16. toukokuuta 2022 asti, jolloin seuranta-ajan mediaani oli vähintään 1,7 kuukautta tehosteannoksen jälkeen. Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 mikrogrammaa) -tehosteannos annettiin 4,7–11,5 kuukautta (mediaani 6,3 kuukautta) kolmannen annoksen jälkeen.

Analyysin ensisijainen tavoite oli arvioida paremmuutta (superiority) neutraloivan titterin avulla ja samanveroisuutta (non-inferiority) Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 mikrog) -annoksen (neljäs annos) indusoiman anti-omikron-serovasteen avulla suhteessa Comirnaty-annoksen

(30 mikrogrammaa) (neljäs annos) indusoimaan suhteelliseen vasteeseen potilailla, jotka olivat saaneet aiempia Comirnaty-annoksia ja olivat vähintään 55-vuotiaita.

Comirnaty Original/Omicron BA.1 -valmiste (15/15 mikrogrammaa) paremmuus suhteessa Comirnatyyn (30 mikrogrammaa) saavutettiin, sillä geometristen keskiarvojen suhteen kaksisuuntaisen 95 %:n luottamusvälin (CI) alaraja oli > 1 (taulukko 2).

Serovaste määriteltiin vähintään nelinkertaisena nousuna lähtötilanteesta (ennen tutkimusrokotetta). Jos lähtötilanteen arvo jäi alemman määritysrajan (LLOQ) alapuolelle, rokotteen jälkeen tehdyssä mittauksessa saatu vähintään nelinkertaisesti alemman määritysrajan suuruinen tulos määriteltiin serovasteeksi.

Serovasteen saaneiden osallistujien prosentiosuuksien ero Comirnaty Original/Omicron BA.1 -ryhmän (71,6 %) ja Comirnaty-ryhmän (57 %) välillä oli 14,6 % (kaksisuuntainen 95 %:n luottamusväli (CI) 4,0 %; 24,9 %). Näin ollen samanveroisuus todettiin.

**Taulukko 2. Alatutkimus E – Geometrinen keskiarvojen suhteet rokoteryhmien välisessä vertailussa – osallistujat, joilla ei ollut todisteita infektiosta enintään 1 kuukausi neljännen annoksen jälkeen – laajennettu kohortti – immunogeenisuuden alaryhmä – yli 55-vuotiaat osallistujat – arvioitavissa oleva immunogeenisuuspopulaatio**

Määrittäminen	Rokoteryhmä (satunnaistettu)	Aikapiste <sup>a</sup>	N <sup>b</sup>	GMT (95 %:n CI <sup>c</sup> )	GMR (95 %:n CI <sup>d</sup> )
SARS-CoV-2-neutralointimääritys - Omicron BA.1 - NT50 (titteri)	Comirnaty (30 mikrogrammaa)	1 kk	163	455,8 (365,9; 567,6)	
	Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 mikrogrammaa)	1 kk	178	711,0 (588,3; 859,2)	1,56 (1,17; 2,08)
SARS-CoV-2-neutralointimääritys - referenssikanta - NT50 (titteri)	Comirnaty (30 mikrogrammaa)	1 kk	182	5 998,1 (5 223,6; 6 887,4)	
	Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 mikrogrammaa)	1 kk	186	5 933,2 (5 188,2; 6 785,2)	0,99 (0,82; 1,20)

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

Huomautus: Immunogeenisuuden alaryhmä = rokoteryhmän laajennetusta kohortista satunnaisesti valitut 230 osallistujaa.

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

- Tutkimussuunnitelmassa määritelty ajankohta verinäytteen ottamiselle.
- n = Osallistujien lukumäärä, joilta oli saatavilla päteviä ja varmoja määrittäytuloksia valituille määrittäyksille annettuna ajankohtana.
- GMT-arvot ja kaksisuuntaiset 95 %:n luottamusvälit laskettiin korottamalla potenssiin titterien logaritmikeskiarvot ja vastaavat luottamusvälit (perustuu Studentin t-jakaumaan). LLOQ:n alapuolelle jäävien määrittäytulosten arvoksi määritettiin  $0,5 \times \text{LLOQ}$ .
- GMT-arvot ja kaksisuuntaiset 95 %:n luottamusvälit laskettiin korottamalla potenssiin titterien logaritmien keskiarvot (vastaavan rivin rokoteryhmä - Comirnaty [30 mikrogrammaa]) ja vastaavat luottamusvälit (perustuu Studentin t-jakaumaan).

### Comirnaty 30 mikrogrammaa

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

### *Teho vähintään 16-vuotiailla henkilöillä – 2 annoksen jälkeen*

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

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

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

Kliinisesti merkityksellisiä eroja ei rokotteen yleisessä tehossa ollut osallistujilla, joilla oli yksi tai useampi samanaikainen vaikean COVID-19:n riskiä lisäävä perussairaus (esim. astma, painoindeksi (BMI)  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup>, krooninen keuhkosairaus, diabetes mellitus, korkea verenpaine).

Tiedot rokotteen tehosta esitetään taulukossa 3.

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

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

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

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

- N = Osallistujien lukumäärä ryhmässä.
- n<sup>1</sup> = Päätetapahtuman määritelmän saavuttaneiden osallistujien lukumäärä.
- Kokonaisseuranta-aika 1 000 henkilövuotena kyseisen päätetapahtuman suhteen kaikilla osallistujilla, joilla oli mahdollisuus saavuttaa päätetapahtuma. COVID-19-tapausten keräysjakso alkoi 7 vuorokauden kuluttua annoksen 2 saamisesta ja päättyi seurantajakson loppuun.
- n<sup>2</sup> = Osallistujien määrä, joilla oli mahdollisuus saavuttaa päätetapahtuma.
- Rokotteen tehon kaksisuuntainen luottamusväli (CI) määritettiin Clopper-Pearsonin menetelmällä ja on mukautettu seuranta-aikaan. Luottamusväliä (CI) ei ole korjattu kerrannaisuuden osalta.

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

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

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

Päivitettyt tiedot rokotteen tehosta esitetään taulukossa 4.

**Taulukko 4. Rokotteen teho – COVID-19:n ilmeneminen vähintään 7 vuorokautta 2. annoksen jälkeen ikäryhmittäin – osallistujat, joilla ei ollut todisteita aiemmasta SARS-CoV-2-infektiosta\* ennen kuin 2. annoksesta oli kulunut 7 vuorokautta – arvioitavissa oleva tehopopulaatio (7 vuorokautta) lumekontrolloidun seurantajakson aikana**

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

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

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

- N = Osallistujien lukumäärä ryhmässä.
- n1 = Päätetapahtuman määritelmän saavuttaneiden osallistujien lukumäärä.
- Kokonaisseuranta-aika 1 000 henkilövuotena kyseisen päätetapahtuman suhteen kaikilla osallistujilla, joilla oli mahdollisuus saavuttaa päätetapahtuma. COVID-19-tapausten keräysjakso alkoi 7 vuorokauden kuluttua annoksen 2 saamisesta ja päättyi seurantajakson loppuun.
- n2 = Osallistujien määrä, joilla oli mahdollisuus saavuttaa päätetapahtuma.
- Rokotteen tehon kaksisuuntainen 95 %:n luottamusväli (CI) määritettiin Clopper-Pearsonin menetelmällä ja on mukautettu seuranta-aikaan.
- Mukaan lukien 12–15-vuotiailla osallistujilla vahvistetut tapaukset: COVID-19-mRNA-rokoteryhmässä 0, lumeryhmässä 16.

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

Lisäksi päivitettyt tehon alaryhmäanalyytit osoittivat tehon piste-estimaattien olevan samankaltaisia sukupuolesta, etnisestä ryhmästä ja maantieteellisestä sijainnista riippumatta ja osallistujilla, joilla oli samanaikaisten sairauksien ja liikalihavuuden takia suuri vaikean COVID-19:n riski.

#### *Teho vaikean COVID-19-sairauden estämisessä*

Toissijaisten tehon päätetapahtumien päivitettyt tehoanalyysit tukivat oletusta, että COVID-19-mRNA-rokotteesta on hyötyä vaikean COVID-19-sairauden estämisessä.

Rokotteen teho vaikean COVID-19-sairauden estämisessä esitetään 13. maaliskuuta 2021 saakka vain osallistujista, jotka olivat tai eivät olleet sairastaneet aiemmin SARS-CoV-2-infektiota (taulukko 5), sillä COVID-19-tapausten lukumäärä osallistujilla, joilla ei ollut ollut aiempaa SARS-CoV-2-infektiota, oli sama kuin osallistujilla, jotka olivat tai eivät olleet sairastaneet aiemmin SARS-CoV-2-

infektion sekä COVID-19-mRNA-rokotteen saaneissa ryhmässä että lumeryhmässä.

**Taulukko 5. Rokotteen teho – Yhdysvaltain elintarvike- ja lääkeviraston (FDA)\* määritelmän mukaisen vaikean COVID-19-sairauden ilmeneminen osallistujilla, jotka olivat tai eivät olleet sairastaneet aiemmin SARS-CoV-2-infektion 1. annoksen jälkeen tai vähintään 7 vuorokautta 2. annoksen jälkeen lumekontrolloidun seurantajakson aikana**

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

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

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

- levossa vaikean systeemisen sairauden kliinisiä merkkejä (hengitystiheys  $\geq 30$  hengitystä minuutissa, syketiheys  $\geq 125$  lyöntiä minuutissa, happisaturaatio  $\leq 93$  % huoneilmassa merenpinnan korkeudella tai valtimoveren happiosapaineen ja sisäänhengitysilman happipitoisuuden suhde  $< 300$  mmHg)
- hengitysvajaus [määritellään suurivirtauksisen happihoidon, ei-invasiivisen ventilaation, mekaanisen ventilaation tai veren kehonulkoisen happeuttamisen (ECMO) tarpeeksi]
- todisteita sokista (systolinen verenpaine  $< 90$  mmHg, diastolinen verenpaine  $< 60$  mmHg tai vasopressorien tarve)
- merkittävä akuutti munuaisten, maksan tai hermoston toimintahäiriö
- hoito teho-osastolla
- kuolema.

a. n1 = Päätetapahtuman määritelmän saavuttaneiden osallistujien lukumäärä.

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

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

d. Teho arvioitiin 1. annoksen perusteella koko käytettävissä olevasta (modifioidusta hoitoaikaan mukaisesta) tehopopulaatiosta, johon sisältyivät kaikki vähintään yhden tutkimusrokoteannoksen saaneet satunnaistetut osallistajat.

e. Kokonaisseuranta-aika 1 000 henkilövuotena kyseisen päätetapahtuman suhteen kaikilla osallistujilla, joilla oli mahdollisuus saavuttaa päätetapahtuma. COVID-19-tapausten keräysjakso alkoi 1. annoksen saamisesta ja päättyi seurantajakson loppuun.

f. Tehon arviointi perustui arviointikelpoiseen tehopopulaatioon (7 vuorokautta), johon sisältyivät kaikki soveltuvat satunnaistetut osallistajat, jotka olivat saaneet kaikki tutkimusrokoteannokset satunnaistetusti ennalta määritetyn aikaikkunan sisällä, ja joilla ei lääkärin arvion mukaan esiintynyt muita merkittäviä poikkeamia tutkimussuunnitelmasta.

g. Kokonaisseuranta-aika 1 000 henkilövuotena kyseisen päätetapahtuman suhteen kaikilla osallistujilla, joilla oli mahdollisuus saavuttaa päätetapahtuma. COVID-19-tapausten keräysjakso alkoi 7 vuorokauden kuluttua annoksen 2 saamisesta ja päättyi seurantajakson loppuun.

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

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

Tehoanalyysija päivitettiin lisäämällä sokkoutetun lumelääkekontrolloidun seurantajakson aikana

ilmenneitä uusia varmistettuja COVID-19-tapauksia, jolloin tehopopulaation seuranta-aika oli enintään 6 kuukautta 2. annoksen jälkeen.

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

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

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

#### *Immunogeenisuus vähintään 18-vuotiailla osallistujilla – tehosteannoksen jälkeen*

Comirnaty-tehosteannoksen tehokkuus perustui 50 % SARS-CoV-2:sta neutraloivien vasta-ainetitterien (NT50) arviointiin (USA\_WA1/2020) tutkimuksessa 2. Kyseisessä tutkimuksessa tehosteannos annettiin 5–8 kuukautta (mediaani 7 kuukautta) toisen annoksen jälkeen.

Tutkimuksessa 2 NT50-analyysit, jotka tehtiin 1 kuukausi tehosteannoksen jälkeen ja joita verrattiin 1 kuukausi perussarjan jälkeen tehtyihin analyyseihin 18–55-vuotiailla henkilöillä, joilla ei ollut serologisia tai virologisia todisteita aiemmasta SARS-CoV-2-infektiosta enintään 1 kuukausi tehosterokotuksen jälkeen, osoittivat samanveroisuuden sekä geometrinen keskiarvojen suhteen (GMR) että serovasteprosenttien erojen osalta. Osallistujan serovaste määriteltiin NT50-arvon  $\geq 4$ -kertaistumiseksi lähtötilanteesta (ennen perussarjaa). Näiden analyysien yhteenvedot esitetään taulukossa 6.

**Taulukko 6. SARS-CoV-2-neutralointimääritys – NT50 (titteri) <sup>†</sup> (SARS-CoV-2 USA\_WA1/2020) – GMT ja serovasteprosentti 1 kuukausi tehosteannoksen jälkeen vs. 1 kuukausi perussarjan jälkeen – 18–55-vuotiaat osallistajat, joilla ei ollut todisteita infektiosta enintään 1 kuukausi tehosteannoksen jälkeen\* – tehosteannoksen osalta arviointikelpoinen immunogeenisuuspopulaatio<sup>‡</sup>**

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

Lyhenteet: CI = luottamusväli; GMR = geometrinen keskiarvojen suhde; GMT = geometrinen keskititteri; LLOQ = alempi määritysraja; N-proteiiniin sitoutuva = SARS-CoV-2-nukleoproteiiniin sitoutuva; NAAT =

nukleiinihappojen amplifikaatiotesti; NT50 = 50 % neutraloiva titteri; SARS-CoV-2 = koronavirus 2:n aiheuttama vaikea akuutti hengitystieoireyhtymä; K/E = kyllä/ei.

- † SARS-CoV-2:n NT50 määritettiin SARS-CoV-2-viruksen mNeonGreen-mikroneutralisaatiomäärityksellä. Määrityksessä käytetään USA\_WA1/2020-kannasta johdettua fluoresoivaa raportoijavirusta, ja viruksen neutralisaatio luetaan Vero-soluista muodostuvasta yksisolukerroksesta. Näytteen NT50 määritetään resiprookkiseksi seerumilaimennokseksi, jossa 50 % viruksista on neutraloitu.
- \* Analyysihin sisällytettiin osallistujat, joilla ei ollut serologisia tai virologisia todisteita (enintään 1 kuukausi Comirnaty-tehosteannoksen jälkeen) aiemmasta SARS-CoV-2-infektiosta (eli negatiivinen N-proteiiniin sitoutuva vasta-aine [seerumi], eikä NAAT-testillä [nenänielunäyte] todettua SARS-CoV-2-infektiota) ja jotka saivat negatiivisen tuloksen NAAT-testistä (nenänielunäyte) kaikilla aikataulun ulkopuolisilla käynneillä enintään 1 kuukausi tehosteannoksen jälkeen.
- ± Kaikki soveltuvat osallistujat, jotka olivat saaneet 2 Comirnaty-annosta alkuperäisen satunnaistamisen mukaisesti ja joiden 2. annos oli annettu ennalta määritetyn aikaikkunan sisällä (19–42 vuorokautta 1. annoksen jälkeen), ja jotka saivat Comirnaty-tehosteannoksen, ja joilta oli saatavilla vähintään yksi pätevä ja varma immunogeenisuustulos tehosteannoksen jälkeen asianmukaisen aikaikkunan sisällä (28–42 vuorokautta tehosteannoksen jälkeen) otetusta verikokeesta, ja joilla ei lääkärin arvion mukaan esiintynyt muita merkittäviä poikkeamia tutkimussuunnitelmasta.
- n = Niiden osallistujien lukumäärä, joilta oli saatavilla päteviä ja varmoja määrittystuloksia molemmista näytteenottoajankohdista määritetyn aikaikkunan puitteissa.
  - GMT-arvot ja kaksisuuntaiset 95 %:n luottamusvälit laskettiin korottamalla potenssiin titterien logaritmikeskiarvot ja vastaavat luottamusvälit (perustuu Studentin t-jakaumaan). LLOQ:n alapuolelle jäävien määrittystulosten arvoksi määritettiin  $0,5 \times \text{LLOQ}$ .
  - GMR-arvot ja kaksisuuntaiset 97,5 %:n luottamusvälit laskettiin korottamalla potenssiin määrittymisen logaritmien keskierot ja vastaavat luottamusvälit (perustuu Studentin t-jakaumaan).
  - Samanveroisuus todettiin, jos GMR:n kaksisuuntaisen 97,5 %:n luottamusvälin alaraja oli  $> 0,67$  ja GMR:n piste-estimaatti oli  $\geq 0,80$ .
  - n = Niiden osallistujien lukumäärä, joilta oli saatavilla päteviä ja varmoja tuloksia kyseisestä määrittymisestä lähtötilanteessa, 1 kuukausi 2. annoksen jälkeen ja 1 kuukausi tehosteannoksen jälkeen määritetyn aikaikkunan puitteissa. Nämä arvot ovat prosenttilaskelmien nimittäjiä.
  - Niiden osallistujien lukumäärä, joilla todettiin kyseisessä määrittymässä serovaste tietyn annoksen / näytteenottoajankohdan kohdalla. Eksakti kaksisuuntainen luottamusväli, joka perustuu Clopper-Pearsonin menetelmään.
  - Suhteellisten osuuksien ero, joka ilmaistaan prosenttilukuna (1 kuukausi tehosteannoksen jälkeen – 1 kuukausi toisen annoksen jälkeen).
  - Mukautettu Waldin kaksisuuntainen luottamusväli suhteellisten osuuksien erolle, ilmaistaan prosenttilukuna.
  - Samanveroisuus todettiin, jos prosenttilukujen eron kaksisuuntaisen 97,5 %:n luottamusvälin alaraja oli  $> -10 \%$ .

*Rokotteen suhteellinen teho vähintään 16-vuotiailla osallistujilla – tehosteannoksen jälkeen*  
Tutkimukseen 4, joka oli lumekontrolloitu tehostetutkimus, osallistui noin 10 000 vähintään 16-vuotiasta tutkimuksesta 2 rekrytoitua tutkittavaa, ja sen alustavissa tehoa koskevissa analyyseissä arvioitiin varmistettuja COVID-19-tapauksia, jotka todettiin vähintään 7 vuorokautta tehosteannoksen saamisen jälkeen tiedonkeruun määräpäivään, 5. lokakuuta 2021, mennessä, jolloin tehosteannoksen jälkeisen seuranta-ajan mediaani oli 2,5 kuukautta. Tehosteannos annettiin 5–13 kuukautta (mediaani 11 kuukautta) toisen annoksen jälkeen. Perussarjan jälkeen annetun Comirnaty-tehosteannoksen tehoa arvioitiin suhteessa lumetehosteryhmään, jossa tutkittavat olivat saaneet vain perussarjaan kuuluvat annokset.

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



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

COVID-19:n ilmeneminen vähintään 7 vuorokautta tehosteannoksen jälkeen osallistujilla, joilla ei ollut todisteita aiemmasta SARS-CoV-2-infektiosta*			
	Comirnaty N <sup>a</sup> =4 695 tapausta n <sup>1</sup> <sup>b</sup> Seuranta-aika <sup>c</sup> (n <sup>2</sup> <sup>d</sup> )	Lumerokote N <sup>a</sup> =4 671 tapausta n <sup>1</sup> <sup>b</sup> Seuranta-aika <sup>c</sup> (n <sup>2</sup> <sup>d</sup> )	Rokotteen suhteellinen teho <sup>e</sup> % (95 %-n CI <sup>f</sup> )
COVID-19:n ilmeneminen vähintään 7 vrk tehosteannoksen jälkeen	6 0,823 (4 659)	123 0,792 (4 614)	95,3 (89,5; 98,3)

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

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

- N = Osallistujien lukumäärä ryhmässä.
- n<sup>1</sup> = Päätetapahtuman määritelmän saavuttaneiden osallistujien lukumäärä.
- Kokonaisseuranta-aika 1 000 henkilövuotena kyseisen päätetapahtuman suhteen kaikilla osallistujilla, joilla oli mahdollisuus saavuttaa päätetapahtuma. COVID-19-tapausten keräysjakso alkoi 7 vuorokauden kuluttua tehosteannoksen saamisesta ja päättyi seurantajakson loppuun.
- n<sup>2</sup> = Osallistujien määrä, joilla oli mahdollisuus saavuttaa päätetapahtuma.
- Rokotteen suhteellisen tehon kaksisuuntainen luottamusväli (CI) määritettiin Clopper-Pearsonin menetelmällä ja on mukautettu seuranta-aikaan.

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

Comirnaty-tehosteannoksen (30 mikrogrammaa) tehoa henkilöillä, jotka olivat saaneet perussarjan jollakin toisella myyntiluvallisella COVID-19-rokotteella (heterologinen tehosteannos), päätettiin Yhdysvalloissa toteutetun National Institutes of Healthin (NIH) itsenäisen faasin 1/2 avoimen tutkimuksen (NCT04889209) perusteella. Kyseisessä tutkimuksessa aikuiset (ikä 19–80 vuotta), jotka olivat saaneet Modernan 100 mikrogrammaa kahden rokotteen perussarjan (N = 51, keski-ikä 54±17), Janssenin kerta-annoksen (N = 53, keski-ikä 48±14) tai Comirnatyn 30 mikrogrammaa kahden rokotteen perussarjan (N = 50, keski-ikä 50±18) vähintään 12 viikkoa ennen kirjautumista ja joilla ei ollut ilmoitettu aiempia SARS-CoV-2-infektiota, saivat Comirnaty-tehosteannoksen (30 mikrogrammaa). Comirnaty-tehoste tuotti neutraloivien titterien geometrinen keskiarvojen suhteen (GMR) 36- (Janssen), 12- (Moderna) ja 20- (Comirnaty) -kertaisen nousun suhteessa ensimmäiseen annokseen.

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

### Pediatriset potilaat

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

## **5.2 Farmakokinetiikka**

Ei oleellinen.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

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

### Yleinen toksisuus

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

### Genotoksisuus/karsinogeenisuus

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

### Lisääntymistoksisuus

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

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

((4-hydroksibutylyli)atsanediyyli)di(heksaani-6,1-diiyyli)di(2-heksyylidekanoaatti) (ALC-0315)

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

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

Kolesteroli

Trometamoli

Trometamolihydrokloridi

Sakkarooosi

Injektionesteisiin käytettävä vesi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

### 6.3 Kesto aika

Avaamaton injektiopullo:

Pakastettu injektiopullo

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

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

Kun rokotetta säilytetään pakastettuna lämpötilassa  $-90...-60$  °C, 10 rokotteen pakkaus voidaan sulattaa lämpötilassa  $2-8$  °C kuudessa tunnissa tai yksittäiset injektiopullot voidaan sulattaa huoneenlämmössä (enintään  $30$  °C) 30 minuutissa.

Sulatettu injektiopullo

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

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

Ennen käyttöä avaamattomia injektiopulloja voi säilyttää enintään 12 tuntia lämpötilassa  $8-30$  °C. Sulatettuja injektiopulloja voi käsitellä huoneenvalossa.

**Sulatuksen jälkeen rokotetta ei saa pakastaa uudelleen.**

Lämpötilapoikkeaman käsittely jääkaapissa säilyttämisen aikana

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

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

Avattu injektiopullo

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

### 6.4 Säilytys

Säilytä pakastettuna lämpötilassa  $-90...-60$  °C.  
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

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

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

### 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoost)

2,25 ml dispersiota 2 ml:n läpinäkyvässä moniannosinjektiopullossa (tyypin I lasia), jossa on tulppa (synteettistä bromobutyylikumia) ja muovinen harmaa napsautuskorkki sekä alumiinitiviste. Yksi injektiopullo sisältää 6 annosta, ks. kohta 6.6.

Pakkauskoot: 10 injektiopulloa tai 195 injektiopulloa

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

## 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

### Käsittelyohjeet ennen käyttöä

Terveystuotteen valmistus on valmistettava Comirnaty Original/Omicron BA.1 aseptisellä tekniikalla, jotta valmistetun dispersion steriiliys voidaan varmistaa.

- **Tarkista**, että injektiopullossa on **muovinen harmaa korkki** ja että valmisteen nimi on **Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 mikrogrammaa)/annos** (12 vuotta täyttäneet ja sitä vanhemmat).
- Jos injektiopullossa on toisen valmisteen nimi etiketissä, katso kyseisen valmistemuodon valmisteyhteenvetoa.
- Jos injektiopullo säilytetään pakastettuna, sisältö on sulatettava ennen käyttöä. Pakastetut injektiopullot on siirrettävä sulamaan tilaan, jonka lämpötila on 2–8 °C, 10 injektiopullon pakkauksen sulamiseen voi kulua 6 tuntia. Injektiopullojen on oltava kokonaan sulaneita ennen käyttöä.
- Kun injektiopullot siirretään säilytykseen lämpötilaan 2–8 °C, pahvikotelon viimeinen käyttöpäivä on päivitettävä.
- Avaamattomat injektiopullot voidaan **säilyttää enintään 10 viikon ajan lämpötilassa 2–8 °C**, jos pakkauksen painettu viimeinen käyttöpäivämäärä (EXP) ei ylitä.
- Yksittäisiä pakastettuja injektiopulloja voi vaihtoehtoisesti sulattaa 30 minuutin ajan enintään 30 °C:n lämpötilassa.
- Ennen käyttöä avaamatonta injektiopulloa voidaan säilyttää korkeintaan 12 tuntia enintään 30 °C:n lämpötilassa. Sulatettuja injektiopulloja voi käsitellä huoneenvalossa.

### 0,3 ml:n annosten valmistelu

- Sekoita kääntelemällä varovasti ylösalaisin 10 kertaa ennen käyttöä. Ei saa ravistaa.
- Ennen sekoitusta sulatettu dispersio voi sisältää valkoisia tai vaaleita läpinäkymättömiä hajanaisia hiukkasia.
- Sekoittamisen jälkeen rokotteen pitäisi olla vaaleaa dispersiota, jossa ei näy hiukkasia. Älä käytä rokotetta, jos siinä näkyy hiukkasia tai värimuutoksia.
- Puhdista injektiopullon tulppa kertakäyttöisellä antiseptisellä vanulapulla noudattaen aseptista tekniikkaa.
- Vedä ruiskuun 0,3 ml Comirnaty Original/Omicron BA.1 -valmistetta. Jotta yhdestä injektiopullostsa saataisiin vedettyä kuusi annosta, on käytettävä **pienen kuolleiden tilavuuden ruiskuja ja/tai neuloja**. Ruisku- ja neulayhdistelmän kuollut tilavuus ei saa olla yli 35 mikrolitraa. Jos käytetään vakioruiskuja ja -neuloja, liuosta ei ehkä ole riittävästi, jotta yhdestä injektiopullostsa voitaisiin vetää kuudes annos.
- Jokaisessa annoksessa on oltava 0,3 ml rokotetta.
- Jos injektiopullossa jäljellä olevasta määrästä ei voida saada täyttä 0,3 ml:n annosta, hävitä injektiopullo ja mahdollinen yli jäänyt määrä.
- Kirjaa asianomainen päivämäärä/kellonaika injektiopulloon. Hävitä käyttämätön rokote 12 tunnin sisällä ensimmäisen annoksen ottamisesta.

### Hävittäminen

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/20/1528/006  
EU/1/20/1528/007

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

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

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

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

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

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 mikrogrammaa)/annos injektioneste, dispersio  
COVID-19-mRNA-rokote

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

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

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

Yksi annos (0,3 ml) sisältää 15 mikrogrammaa totsinaamiraania ja 15 mikrogrammaa famtotsinaamiraania, COVID-19-mRNA-rokotetta (nukleosidimuokattu ,pakattuna lipidinanopartikkeleihin).

Totsinaamiraani on yksijuosteinen lähetti-RNA (mRNA), jossa on päätelty 5'-pää. Lähetti-RNA on tuotettu käyttämällä solutonta *in vitro* -transkriptiota vastaavista DNA-templaateista, jotka koodaavat SARS-CoV-2-viruksen (Original) piikkiproteiinia (S). Famtotsinaamiraani on yksijuosteinen lähetti-RNA (mRNA), jossa on päätelty 5'-pää. Lähetti-RNA on tuotettu käyttämällä solutonta *in vitro* -transkriptiota vastaavista DNA-templaateista, jotka koodaavat SARS-CoV-2-viruksen (Omicron BA.4-5) piikkiproteiinia (S).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, dispersio.

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

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 mikrogrammaa)/annos injektioneste, dispersio, on tarkoitettu 12 vuotta täyttäneiden ja sitä vanhempien henkilöiden aktiiviseen immunisaatioon SARS-CoV-2-viruksen aiheuttamaa COVID-19:ää vastaan.

Tätä rokotetta on käytettävä viranomaisten suositusten mukaisesti.

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

#### Vähintään 12-vuotiaat henkilöt

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 injektoidaan lihakseen yksittäisenä 0,3 ml:n annoksena vähintään 12-vuotiaille henkilöille aikaisemmasta COVID-19-rokotusstatuksesta riippumatta (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Jos henkilö on aikaisemmin saanut COVID-19-rokotuksen, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 annetaan vähintään 3 kuukautta viimeisimmän COVID-19-rokotuksen jälkeen.

#### Vaikeasti immuunipuutteiset, vähintään 12-vuotiaat henkilöt

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

#### Pediatriset potilaat

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

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

#### Iäkkäät

Iäkkäiden  $\geq 65$ -vuotiaiden henkilöiden annosta ei tarvitse muuttaa.

#### Antotapa

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 mikrogrammaa)/annos injektioneste, dispersio, annetaan lihakseen (ks. kohta 6.6). Ei saa laimentaa ennen käyttöä.

Suosittelut antokohta on hartialihaks.

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

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

Ks. kohdasta 4.4 tehtävät varotoimet ennen rokotteiden antamista.

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

#### Kerta-annosinjektiopullot

Comirnaty Original/Omicron BA.4.5 -kerta-annosinjektiopullo sisältää yhden 0,3 ml:n annoksen rokotetta.

- Vedä yksi 0,3 ml:n annos Comirnaty Original/Omicron BA.4.5 -valmistetta.
- Hävitä injektiopullo ja mahdollinen yli jäänyt määrä.
- Älä yhdistä eri injektiopulloista yli jäänyttä rokotetta keskenään.

#### Moniannosinjektiopullot

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -moniannosinjektiopullot sisältävät kuusi 0,3 ml:n annosta rokotetta. Jotta yhdestä injektiopullostsa saataisiin vedettyä 6 annosta, on käytettävä pienen kuolleen tilavuuden ruiskuja ja/tai neuloja. Ruisku- ja neulayhdistelmän kuollut tilavuus ei saa olla yli 35 mikrolitraa. Jos käytetään vakioruiskuja ja -neuloja, liuosta ei ehkä ole riittävästi, jotta yhdestä injektiopullostsa voitaisiin vetää kuudes annos. Ruiskun ja neulan tyyppistä riippumatta:

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

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

##### Jäljitettävyys

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

##### Yleisiä suosituksia

###### Yliherkkyys ja anafylaksia

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

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

###### Sydänlihastulehdus ja sydänpussitulehdus

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

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

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

###### Ahdistukseen liittyvät reaktiot

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

###### Samanaikainen sairaus

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

###### Trombosytopenia ja hyytymishäiriöt

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

###### Immuunipuutteiset henkilöt

Rokotteen tehoa ja turvallisuutta ei ole arvioitu immuunipuutteisilla henkilöillä, kuten immunosuppressiohoitoa saavilla. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -rokotteen teho voi olla heikompi immuunipuutteisilla yksilöillä.



### Suojan kesto

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

### Rokotteen tehon rajoitukset

Kuten kaikkien rokotteiden kohdalla, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -rokote ei ehkä suojaa kaikkia rokotteen saajia. Rokotetut eivät ehkä ole täysin suojattuja ennen kuin 7 vuorokautta rokotuksen saamisen jälkeen.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Samanaikaista Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -rokotteen antoa muiden rokotteiden kanssa ei ole tutkittu.

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Raskaus

Tietoja Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -rokotteen käytöstä raskauden aikana ei ole vielä saatavilla.

Suuri määrä havainnointitietoa naisista, jotka saivat ensimmäisen käyttöön hyväksytyyn Comirnaty-rokotteen raskauden toisella tai kolmannella raskauskolmanneksella, ei ole kuitenkaan osoittanut raskauden lopputuloksiin liittyvien haitallisten vaikutusten lisääntymistä. Vaikka tiedot raskaustuloksista ensimmäisen kolmanneksen aikana saadun rokotuksen jälkeen ovat niukkoja, suurentunutta keskenmenoriskiä ei ole havaittu. Eläinkokeet eivät osoita suoria tai epäsuoria haitallisia vaikutuksia raskauteen, alkio-/sikiökehitykseen, synnytykseen tai syntymänjälkeisen kehitykseen (ks. kohta 5.3). Muita rokotevariantteja koskevan saatavilla olevan tiedon perusteella Comirnaty Original/Omicron BA.4-5-rokotetta voi käyttää raskauden aikana.

### Imetys

Tietoja Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -rokotteen käytöstä imetyksen aikana ei ole vielä saatavilla.

Ei ole kuitenkaan odotettavissa vaikutuksia vastasyntyneisiin tai imeväisiin, sillä rokotteen systeeminen altistus rintaruokkivalle naiselle on merkityksetön. Havainnointitiedot ensimmäisen käyttöön hyväksytyyn Comirnaty-rokotuksen saamisen jälkeen imettäneistä naisista eivät ole osoittaneet vastasyntyneisiin/imeväisiin kohdistuvaa haittavaikutusten riskiä. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -rokotetta voi käyttää rintaruokinnan aikana.

### Hedelmällisyys

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

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -valmisteella ei ole haitallista vaikutusta tai on vain vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Jotkin kohdassa 4.8 mainituista vaikutuksista voivat kuitenkin väliaikaisesti vaikuttaa ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn.

## **4.8 Haittavaikutukset**

### Turvallisuusprofiilin yhteenvedo

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -valmisteen turvallisuus pääteltiin Comirnaty-rokotteita ja Omicronia vastaan mukautettuja rokotteita koskevien turvallisuustietojen perusteella.

### Comirnaty 30 mikrogrammaa

#### *Vähintään 16-vuotiaat osallistujat – 2 annoksen jälkeen*

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

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

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

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

#### *12–15-vuotiaat nuoret – 2 annoksen jälkeen*

Tutkimuksen 2 pitkän aikavälin turvallisuusseurannan analyysiin sisältyneistä nuorista 2 260 (1 131 Comirnaty-ryhmässä ja 1 129 lumeryhmässä) oli 12–15-vuotiaita. Näistä nuorista 1 559:ää (786:ta Comirnaty-ryhmässä ja 773:a lumeryhmässä) on seurattu vähintään 4 kuukauden ajan toisen Comirnaty-annoksen jälkeen.

Comirnaty-valmisteen yleinen turvallisuusprofiili 12–15-vuotiailla nuorilla oli samankaltainen kuin vähintään 16-vuotiailla osallistujilla. 12–15-vuotiaiden, 2 annosta saaneiden nuorten yleisimpiä haittavaikutuksia olivat injektiokohdan kipu ( $> 90$  %), väsymys ja päänsärky ( $> 70$  %), lihaskipu ja vilunväristykset ( $> 40$  %), nivelsärky ja kuume ( $> 20$  %).

#### *Vähintään 12-vuotiaat tutkittavat – tehosteannoksen jälkeen*

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

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

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

jälkeen. Comirnaty-valmisteeseen liittyviä uusia haittavaikutuksia ei löydetty.

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

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

#### *Omikronia vastaan mukautettu Comirnaty*

*Vähintään 12-vuotiaat osallistujat –Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -tehosteannoksen jälkeen (neljäs annos)*

Tutkimuksen 5 (faasi 2/3) alaryhmässä 107 12–17-vuotiasta osallistujaa, 313 18–55-vuotiasta tutkittavaa ja 306 vähintään 56-vuotiasta tutkittavaa, jotka olivat saaneet 3 Comirnaty-annosta, saivat Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 mikrogrammaa) -tehosteen 5,4–16,9 kuukautta kolmannen annoksen jälkeen. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -tehosteannoksen (neljännen annoksen) saaneiden osallistujien mediaaniseuranta-aika oli vähintään 1,5 kuukautta.

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5-tehosteen (neljäs annos) yleinen turvallisuusprofiili vastasi kolmen annoksen jälkeen havaittua turvallisuusprofiilia. Yleisimmät haittavaikutukset vähintään 12-vuotiailla osallistujilla olivat pistoskohdan kipu (> 60 %), väsymys (> 50 %), päänsärky (> 40 %), lihaskipu (> 20 %), vilunväreet (> 10 %) ja nivelkipu (> 10 %).

Taulukko vähintään 12-vuotiailla esiintyneistä haittavaikutuksista Comirnaty ja Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -valmisteen kliinisten tutkimusten ja Comirnaty-valmisteen myyntiintulon jälkeisen kokemuksen perusteella

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

**Taulukko 1. Vähintään 12-vuotiailla esiintyneet haittavaikutukset Comirnaty- ja Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -valmisteen kliinisissä tutkimuksissa ja Comirnaty-valmisteen myyntiintulon jälkeisessä kokemuksessa**

Elinjärjestelmä-luokka	Esiintymistiheys	Haittavaikutus
Veri ja imukudos	Yleinen	Lymfadenopatia <sup>a</sup>
Immuuni-järjestelmä	Melko harvinainen	Yliherkkyysoireet (esim. ihottuma, kutina, nokkosihottuma <sup>b</sup> , angioödeema <sup>b</sup> )
	Tuntematon	Anafylaksia
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Melko harvinainen	Ruokahalun heikentyminen
Psyykkiset häiriöt	Melko harvinainen	Unettomuus
Hermosto	Hyvin yleinen	Päänsärky
	Melko harvinainen	Heitehuimaus <sup>d</sup> ; letargia
	Harvinainen	Akuutti perifeerinen kasvohalvaus <sup>c</sup>
	Tuntematon	Parestesia <sup>d</sup> ; hypestesia <sup>d</sup>
Sydän	Hyvin harvinainen	Sydänlihastulehdus <sup>d</sup> ; sydänpussitulehdus <sup>d</sup>
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Ripuli <sup>d</sup>

	Yleinen	Pahoinvointi, oksentelu <sup>d</sup>
Iho ja ihonalainen kudosis	Melko harvinainen	Liikahikoilu, yöhikoilu
	Tuntematon	Erythema multiforme <sup>d</sup>
Luusto, lihakset ja sidekudosis	Hyvin yleinen	Nivelsärky, lihaskipu
	Melko harvinainen	Raajakipu <sup>e</sup>
Sukupuolielimet ja rinnat	Tuntematon	Runsas kuukautisvuoto <sup>h</sup>
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Kipu injektiokohdassa, väsymys, vilunväristykset, kuume <sup>f</sup> , injektiokohdan turvotus
	Yleinen	Injektiokohdan punoitus
	Melko harvinainen	Voimattomuus, huonovointisuus, injektiokohdan kutina
	Tuntematon	Rokotetun raajan voimakas turvotus <sup>d</sup> , kasvojen turvotus <sup>g</sup>

- 5-vuotiailla ja sitä vanhemmilla tutkittavilla lymfadenopatian esiintymistiheyden raportoitiin olevan suurempi tehosteannoksen jälkeen ( $\leq 2,8\%$ ) kuin ensimmäisten rokoteannosten jälkeen ( $\leq 0,9\%$ ).
- Nokkosihottuman ja angioödeeman esiintymistiheysluokka oli harvinainen.
14. marraskuuta 2020 mennessä kliinisten tutkimusten turvallisuusseuranta-aikana akuuttia perifeeristä kasvohalvausta (eli pareesia) raportoitiin neljällä rokotetta saaneella COVID-19-mRNA-rokoteryhmässä. Kasvohalvaus alkoi päivänä 37 ensimmäisen rokoteannoksen jälkeen (rokotettu ei saanut toista annosta) ja päivinä 3, 9 ja 48 toisen annoksen jälkeen. Akuuttia perifeeristä kasvohalvausta (eli pareesia) ei raportoitu lumerokotteen saaneessa ryhmässä.
- Haittavaikutus määritetty myyntiintulon jälkeen.
- Koskee käsivartta, johon rokote annettiin.
- Kuumeen esiintymistiheys oli suurempi 2. annoksen kuin 1. annoksen jälkeen.
- Markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu kasvojen turvotusta rokotteen saaneilla henkilöillä, joille on aiemmin annettu ihonalaisia täyteaineinjektioita.
- Useimmat tapaukset eivät ole olleet vakavia, ja ne ovat olleet ohimeneviä.

#### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

##### Sydänlihastulehdus ja sydänpussitulehdus

Comirnaty-rokotuksen jälkeinen sydänlihastulehduksen riski on suurin nuorilla miehillä (ks. kohta 4.4).

Kahdessa laajassa eurooppalaisessa farmakoepidemiologisessa tutkimuksessa arvioitiin nuorten miesten suurentunutta sairastumisriskiä toisen Comirnaty-annoksen jälkeen. Yksi tutkimus osoitti, että seitsemän päivän kuluttua toisesta annoksesta 12–29-vuotiailla miehillä esiintyi noin 0,265 (95 %:n luottamusväli 0,255–0,275) sydänlihastulehdustapausta enemmän 10 000:ta henkilöä kohti kuin rokottamattomilla henkilöillä. Toinen tutkimus osoitti, että 28 päivän kuluttua toisesta annoksesta 12–29-vuotiailla miehillä esiintyi noin 0,56 (95 %:n luottamusväli 0,37–0,74) ylimääräistä sydänlihastulehdusta 10 000:ta kohti rokottamattomiin henkilöihin verrattuna.

Rajalliset tiedot viittaavat siihen, että Comirnaty-rokotteen jälkeisen sydänlihäs- ja sydänpussitulehduksen riski on alhaisempi 5–11-vuotiailla kuin 12–17 -vuotiailla.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta ja ilmoittavan eränumeron, jos se on saatavilla.

## 4.9 Yliannostus

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

Yliannostustapauksissa suositellaan tarkkailemaan elintoimintoja ja antamaan oireenmukaista hoitoa.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

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

#### Vaikutusmekanismi

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

#### Teho

##### *Omikronia vastaan mukautettu Comirnaty*

*Immunogeenisuus vähintään 12-vuotiailla osallistujilla – tehosteannoksen (neljäs annos) jälkeen*  
Tutkimuksen 5 alaryhmän analyysissä 105 12–17-vuotiaista osallistujaa, 297 18–55-vuotiaista osallistujaa, ja 286 vähintään 56-vuotiaista osallistujaa, jotka olivat aiemmin saaneet kahden annoksen Comirnaty-perussarjan ja -tehosteannoksen, saivat Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -tehosteen (neljännen annoksen). 12–17-vuotiaista osallistujista 75,2 %, 18–55-vuotiaista osallistujista 71,7 %, ja vähintään 56-vuotiaista osallistujista 61,5 % oli lähtötilanteessa SARS-CoV-2-positiivisia.

Analyysit, jotka perustuivat 50 % Omicron BA.4-5:stä ja referenssikannasta neutraloivien vasta-ainetitterien (NT50) arviointiin vähintään 56-vuotiailla osallistujilla, jotka saivat Original/Omicron BA.4-5 -tehosteen (neljännen annoksen) tutkimuksessa 5, verrattuna osallistujien alaryhmään tutkimuksesta 4, jotka saivat Comirnaty-tehosteen (neljännen annoksen), osoittivat Comirnaty Original/Omicron BA.4-5:n paremmuuden (superiority) geometrinen keskiarvojen suhteen (GMR) osalta suhteessa Comirnaty-valmisteeseen, ja samanveroisuuden perustuen eroihin serovasteprosenteissa anti-Omicron BA.4-5 -vasteen osalta, ja samanveroisuuden referenssikantaa vastaan muodostuneen immuunivasteen osalta, GMR:n perusteella (taulukko 2).

NT-50-analyysit Omicron BA.4/BA.5:tä vastaan 18–55-vuotiailla osallistujilla, verrattuna vähintään 56-vuotiaisiin osallistujiin, jotka saivat Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -tehosteen (neljäs annos) tutkimuksessa 5, osoittivat samanveroisuuden anti-Omicron BA.4-5 -vasteen suhteen 18–55-vuotiailla, verrattuna vähintään 56-vuotiaisiin osallistujiin, sekä geometrinen keskiarvojen suhteen (GMR) että serovasteprosenttien erojen suhteen (taulukko 2).

Tutkimuksessa arvioitiin myös anti-Omicron BA.4-5 SARS-CoV-2-vasteen ja referenssikantaa vastaan muodostuneen vasteen NT-50-taso ennen rokotusta ja 1 kuukausi rokotuksen jälkeen osallistujilla, jotka saivat tehosteen (neljäs annos) taulukko 3).

**Taulukko 2. SARS-CoV-2 GMT:t (NT50) ja ero serovasteessa prosenttiyksikköinä osallistujilla 1 kuukauden kuluttua rokotussarjasta – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tutkimuksesta 5 ja Comirnaty tutkimuksen 4 alaryhmästä – osallistujat, joilla oli tai ei ollut todisteita SARS-CoV-2 infektiosta – arviointikelpoinen immunogeenisuuspopulaatio**

SARS-CoV-2 GMT:t (NT50) 1 kuukausi rokotussarjan jälkeen								
SARS-CoV-2-neutralointimääritys	Tutkimus 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Tutkimuksen 4 alaryhmä Comirnaty		Ikäryhmien vertailu	Rokoteryhmien vertailu
	18–55-vuotiaat		Vähintään 56-vuotiaat		Vähintään 56-vuotiaat		Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 18–55- vuotiaat/≥ 56- vuotiaat	≥ 56-vuotiaat Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 /Comirnaty
	n <sup>a</sup>	GMT <sup>c</sup> (95 % CI <sup>c</sup> )	n <sup>a</sup>	GMT <sup>b</sup> (95 % CI <sup>b</sup> )	n <sup>a</sup>	GMT <sup>b</sup> (95 % CI <sup>b</sup> )	GMR <sup>c</sup> (95 % CI <sup>c</sup> )	GMR <sup>c</sup> (95 % CI <sup>c</sup> )
Omicron BA.4-5 - NT50 (titteri) <sup>d</sup>	297	4 455,9 (3 851,7, 5 154,8)	284	4 158,1 (3 554,8, 4 863,8)	282	938,9 (802,3, 1 098,8)	0,98 (0,83, 1,16) <sup>e</sup>	2,91 (2,45, 3,44) <sup>f</sup>
Referenssikanta – NT50 (titteri) <sup>d</sup>	-	-	286	16 250,1 (14 499,2, 18 212,4)	289	10 415,5 (9 366,7, 11 581,8)	-	1,38 (1,22, 1,56) <sup>g</sup>
Serovasteen saaneiden osallistujien prosentiosuuksien erot 1 kuukausi rokotussarjan jälkeen								
SARS-CoV-2-neutralointimääritys	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Tutkimuksen 4 alaryhmä Comirnaty		Ikäryhmien vertailu	Rokoteryhmien vertailu ≥ 56-vuotiaat
	18–55-vuotiaat		Vähintään 56-vuotiaat		Vähintään 56-vuotiaat		Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 18–55- vuotiaat/≥ 56	Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 /Comirnaty
	N <sup>h</sup>	n <sup>i</sup> (%) (95 % CI <sup>k</sup> )	N <sup>h</sup>	n <sup>i</sup> (%) (95 % CI <sup>k</sup> )	N <sup>h</sup>	n <sup>i</sup> (%) (95 % CI <sup>l</sup> )	Ero <sup>k</sup> (95 % CI <sup>l</sup> )	Ero <sup>k</sup> (95 % CI <sup>l</sup> )
Omicron BA.4-5 - NT50 (titteri) <sup>d</sup>	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) <sup>m</sup>	26,77 (19,59, 33,95) <sup>n</sup>

Lyhenteet: CI = luottamusväli; GMR = geometrinen keskiarvojen suhde; GMT = geometrinen keskititteri; LLOQ = alempi määrittämissä raja; LS: pienin neliösumma; NT50 = 50 % neutraloiva titteri; SARS CoV-2 = koronavirus 2:n aiheuttama vaikea akuutti hengitystieoireyhtymä.

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

- n = Osallistujien lukumäärä, joilta oli saatavilla päteviä ja varmoja määrittämistuloksia tietyssä määrittämissä annettuna näytteenoton ajankohtana.
- GMT-arvot ja kaksisuuntaiset 95 %:n luottamusvälit laskettiin korottamalla potenssiin titterien logaritmikeskisarvot ja vastaavat luottamusvälit (perustuu Studentin t-jakaumaan). LLOQ:n alapuolelle jäävien määrittämistulosten arvoksi määriteltiin 0,5 × LLOQ.
- GMR-arvot ja kaksisuuntaiset 95 %:n luottamusvälit laskettiin korottamalla potenssiin LS-keskiarvojen ja vastaavien luottamusvälien ero, perustuen logaritmisesti muunnettujen neutraloivien titterien analyysiin, jossa käytettiin lineaarista regressiomallia, termeinä lähtötilanteen neutraloiva titteri (logaritminen asteikko) ja rokoteryhmä tai ikäryhmä.
- SARS-CoV-2 NT50 määritettiin käyttämällä validoitua 384-kuoppaista määrittämissä alustaa (alkuperäinen kanta [USA-WA1/2020, eristetty tammikuussa 2020] ja Omicron B.1.1.529 -alavariantti BA.4/BA.5).
- Samanveroisuus todetaan, jos GMR:n kaksisuuntaisen 95 %:n luottamusvälin alaraja on yli 0,67.
- Paremmuus todetaan, jos GMR:n kaksisuuntaisen 95 %:n luottamusvälin alaraja on yli 1.
- Samanveroisuus todetaan, jos GMR:n kaksisuuntaisen 95 %:n luottamusvälin alaraja on yli 0,67 ja GMR:n piste-

estimaatti on  $\geq 0,8$ .

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

**Taulukko 3. Tittereiden geometriset keskiarvot – Tutkimuksen 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -alaryhmät –ennen tehostetta (neljäs annos) ja 1 kuukausi tehosteen jälkeen – vähintään 12-vuotiaat osallistujat – todisteita tai ei todisteita infektiosta - arviointikelpoinen immunogeenisuus -populaatio**

SARS-CoV-2-neutralointi-määritys	Näytteenoton ajankohta <sup>a</sup>	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5					
		12–17-vuotiaat		18–55-vuotiaat		Vähintään 56-vuotiaat	
		n <sup>b</sup>	GMT <sup>c</sup> (95 % CI <sup>c</sup> )	n <sup>b</sup>	GMT <sup>c</sup> (95 % CI <sup>c</sup> )	n <sup>b</sup>	GMT <sup>c</sup> (95 % CI <sup>c</sup> )
Omicron BA.4-5 - NT50 (titteri) <sup>d</sup>	Ennen rokotusta	104	1 105,8 (835,1, 1 464,3)	294	569,6 (471,4, 688,2)	284	458,2 (365,2, 574,8)
	1 kuukausi	105	8 212,8 (6 807,3, 9 908,7)	297	4 455,9 (3 851,7, 5 154,8)	284	4 158,1 (3 554,8, 4 863,8)
Referenssikanta – NT50 (titteri) <sup>d</sup>	Ennen rokotusta	105	6 863,3 (5 587,8, 8 430,1)	296	4 017,3 (3 430,7, 4 704,1)	284	3 690,6 (3 082,2, 4 419,0)
	1 kuukausi	105	23 641,3 (20 473,1, 27 299,8)	296	16 323,3 (14 686,5, 18 142,6)	286	16 250,1 (14 499,2, 18 212,4)

Lyhenteet: CI = luottamusväli; GMT = geometrinen keskititteri; LLOQ = alempi määrittämissä raja; NT50 = 50 % neutraloiva titteri; SARS CoV-2 = koronavirus 2:n aiheuttama vaikea akuutti hengitystieoireyhtymä.

- a. Tutkimussuunnitelmassa määritelty ajankohta verinäytteen ottamiselle.
- b. n = Osallistujien lukumäärä, joilta oli saatavilla päteviä ja varmoja määrittämissä tuloksia valituille määrittämissä annettuna ajankohtana.
- c. GMT-arvot ja kaksisuuntaiset 95 %:n luottamusvälit laskettiin korottamalla potenssiin titterien logaritrikeskiarvot ja vastaavat luottamusvälit (perustuu Studentin t-jakaumaan). LLOQ:n alapuolelle jäävien määrittämissä tulosten arvoksi määritettiin  $0,5 \times$  LLOQ.
- d. SARS-CoV-2 NT50 määritettiin käyttämällä validoitua 384-kuoppaista määrittämissä alustaa (alkuperäinen kanta [USA-WA1/2020, eristetty tammikuussa 2020] ja Omicron B.1.1.529 -alavariantti BA.4-5).

### Comirnaty 30 mikrogrammaa

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

### Teho vähintään 16-vuotiailla henkilöillä – 2 annoksen jälkeen

Tutkimuksen 2 vaiheen 2/3 osiossa, joka perustui 14. marraskuuta 2020 mennessä kertyneisiin tietoihin, noin 44 000 osallistujaa satunnaistettiin tasaisesti saamaan joko kaksi ensimmäistä käyttöön

hyväksytyä COVID-19-mRNA-rokoteannosta tai kaksi lumerokoteannosta. Tehoanalyysissä oli mukana henkilöitä, jotka saivat toisen rokotuksen 19–42 vuorokauden kuluttua ensimmäisestä rokotuksesta. Suurin osa (93,1 %) rokotteesta saajista sai toisen annoksen 19–23 vuorokautta ensimmäisen annoksen jälkeen. Osallistujia on suunniteltu seurattavan enintään 24 kuukautta 2. annoksen jälkeen COVID-19-suojan turvallisuuden ja tehon arvioimiseksi. Kliinisessä tutkimuksessa lumerokote ja COVID-19-mRNA-rokote voitiin antaa vähintään 14 vuorokautta ennen influenssarokotetta tai vähintään 14 vuorokautta sen jälkeen. Kliinisessä tutkimuksessa lumerokote tai COVID-19-mRNA-rokote voitiin antaa vähintään 60 vuorokautta ennen veri- tai plasmatuotteiden tai immunoglobuliinien antamista tai vähintään 60 vuorokautta sen jälkeen tutkimuksen päättymiseen asti.

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

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

Kliinisesti merkityksellisiä eroja ei rokotteiden yleisessä tehossa ollut osallistujilla, joilla oli yksi tai useampi samanaikainen vaikean COVID-19:n riskiä lisäävä perussairaus (esim. astma, painoindeksi (BMI)  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, krooninen keuhkosairaus, diabetes mellitus, korkea verenpaine).

Tiedot rokotteiden tehosta esitetään taulukossa 4.

**Taulukko 4. Rokotteen teho – COVID-19:n ilmeneminen vähintään 7 vuorokautta 2. annoksen jälkeen ikäryhmittäin – osallistujat, joilla ei ollut todisteita infektiosta ennen kuin 2. annoksesta oli kulunut 7 vuorokautta – arvioitavissa oleva tehopopulaatio (7 vuorokautta)**

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

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

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



NAAT-testistä (nenänielunäyte) kaikilla aikataulun ulkopuolisilla käynneillä, jotka järjestettiin ennen kuin 2. annoksesta oli kulunut 7 vuorokautta.

- N = Osallistujien lukumäärä ryhmässä.
- n1 = Päätetapahtuman määritelmän saavuttaneiden osallistujien lukumäärä.
- Kokonaisseuranta-aika 1 000 henkilövuotena kyseisen päätetapahtuman suhteen kaikilla osallistujilla, joilla oli mahdollisuus saavuttaa päätetapahtuma. COVID-19-tapausten keräysjakso alkoi 7 vuorokauden kuluttua annoksen 2 saamisesta ja päättyi seurantajakson loppuun.
- n2 = Osallistujien määrä, joilla oli mahdollisuus saavuttaa päätetapahtuma.
- Rokotteen tehon kaksisuuntainen luottamusväli (CI) määritettiin Clopper-Pearsonin menetelmällä ja on mukautettu seuranta-aikaan. Luottamusväliä (CI) ei ole korjattu kerrannaisuuden osalta.

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

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

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

Päivitetty tiedot rokotteen tehosta esitetään taulukossa 5.

**Taulukko 5. Rokotteen teho – COVID-19:n ilmeneminen vähintään 7 vuorokautta 2. annoksen jälkeen ikäryhmittäin – osallistujat, joilla ei ollut todisteita aiemmasta SARS-CoV-2-infektiosta\* ennen kuin 2. annoksesta oli kulunut 7 vuorokautta – arvioitavissa oleva tehopopulaatio (7 vuorokautta) lumekontrolloidun seurantajakson aikana**

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

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

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

- N = Osallistujien lukumäärä ryhmässä.
- n1 = Päätetapahtuman määritelmän saavuttaneiden osallistujien lukumäärä.

- c. Kokonaisseuranta-aika 1 000 henkilövuotena kyseisen päätetapahtuman suhteen kaikilla osallistujilla, joilla oli mahdollisuus saavuttaa päätetapahtuma. COVID-19-tapausten keräysjakso alkoi 7 vuorokauden kuluttua annoksen 2 saamisesta ja päättyi seurantajakson loppuun.
- d.  $n_2$  = Osallistujien määrä, joilla oli mahdollisuus saavuttaa päätetapahtuma.
- e. Rokotteen tehon kaksisuuntainen 95 %:n luottamusväli (CI) määritettiin Clopper-Pearsonin menetelmällä ja on mukautettu seuranta-aikaan.
- f. Mukaan lukien 12–15-vuotiailla osallistujilla vahvistetut tapaukset: COVID-19-mRNA-rokoteryhmässä 0, lumeryhmässä 16.

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

Lisäksi päivitettyjen tehon alaryhmäanalyysit osoittivat tehon piste-estimaattien olevan samankaltaisia sukupuolesta, etnisestä ryhmästä ja maantieteellisestä sijainnista riippumatta ja osallistujilla, joilla oli samanaikaisten sairauksien ja liikalihavuuden takia suuri vaikean COVID-19:n riski.

#### *Teho vaikean COVID-19-sairauden estämisessä*

Toissijaisten tehon päätetapahtumien päivitetty tehoanalyysit tukivat oletusta, että COVID-19-mRNA-rokotteesta on hyötyä vaikean COVID-19-sairauden estämisessä.

Rokotteen teho vaikean COVID-19-sairauden estämisessä esitetään 13. maaliskuuta 2021 saakka vain osallistujista, jotka olivat tai eivät olleet sairastaneet aiemmin SARS-CoV-2-infektion (taulukko 6), sillä COVID-19-tapausten lukumäärä osallistujilla, joilla ei ollut ollut aiempaa SARS-CoV-2-infektiota, oli sama kuin osallistujilla, jotka olivat tai eivät olleet sairastaneet aiemmin SARS-CoV-2-infektion sekä COVID-19-mRNA-rokotteen saaneissa ryhmässä että lumeryhmässä.

**Taulukko 6. Rokotteen teho – Yhdysvaltain elintarvike- ja lääkeviraston (FDA)\* määritelmän mukaisen vaikean COVID-19-sairauden ilmeneminen osallistujilla, jotka olivat tai eivät olleet sairastaneet aiemmin SARS-CoV-2-infektion 1. annoksen jälkeen tai vähintään 7 vuorokautta 2. annoksen jälkeen lumekontrolloidun seurantajakson aikana**

	COVID-19-mRNA-rokote Tapaukset $n_1^a$ Seuranta-aika ( $n_2^b$ )	Lumerokote Tapaukset $n_1^a$ Seuranta-aika ( $n_2^b$ )	Rokotteen teho % (95 %:n CI <sup>c</sup> )
1. annoksen jälkeen <sup>d</sup>	1 8,439 <sup>e</sup> (22 505)	30 8,288 <sup>e</sup> (22 435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 vuorokautta 2. annoksen jälkeen <sup>f</sup>	1 6,522 <sup>g</sup> (21 649)	21 6,404 <sup>g</sup> (21 730)	95,3 (70,9; 99,9)

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

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

- levossa vaikean systeemisen sairauden kliinisiä merkkejä (hengitystiheys  $\geq 30$  hengitystä minuutissa, syketiheys  $\geq 125$  lyöntiä minuutissa, happisaturaatio  $\leq 93$  % huoneilmassa merenpinnan korkeudella tai valtimoveren happiosapaineen ja sisäänhengitysilman happipitoisuuden suhde  $< 300$  mmHg)
- hengitysvajaus [määritellään suurivirtauksisen happihoidon, ei-invasiivisen ventilaation, mekaanisen ventilaation tai veren kehonulkoisen happeuttamisen (ECMO) tarpeeksi]
- todisteita sokista (systolinen verenpaine  $< 90$  mmHg, diastolinen verenpaine  $< 60$  mmHg tai vasopressorien tarve)
- merkittävä akuutti munuaisten, maksan tai hermoston toimintahäiriö
- hoito teho-osastolla
- kuolema.

- a.  $n_1$  = Päätetapahtuman määritelmän saavuttaneiden osallistujien lukumäärä.
- b.  $n_2$  = Osallistujien määrä, joilla oli mahdollisuus saavuttaa päätetapahtuma.
- c. Rokotteen tehon kaksisuuntainen luottamusväli (CI) määritettiin Clopper-Pearsonin menetelmällä ja on mukautettu seuranta-aikaan.
- d. Teho arvioitiin 1. annoksen perusteella koko käytettävissä olevasta (modifioidusta hoitoaikaan mukaisesta) tehopopulaatiosta, johon sisältyivät kaikki vähintään yhden tutkimusrokoteannoksen saaneet satunnaistetut osallistujat.
- e. Kokonaisseuranta-aika 1 000 henkilövuotena kyseisen päätetapahtuman suhteen kaikilla osallistujilla, joilla oli mahdollisuus saavuttaa päätetapahtuma. COVID-19-tapausten keräysjakso alkoi 1. annoksen saamisesta ja päättyi seurantajakson loppuun.
- f. Tehon arviointi perustui arviointikelpoiseen tehopopulaatioon (7 vuorokautta), johon sisältyivät kaikki soveltuvat satunnaistetut osallistujat, jotka olivat saaneet kaikki tutkimusrokoteannokset satunnaistetusti ennalta määritetyn aikaikkunan sisällä, ja joilla ei lääkärin arvion mukaan esiintynyt muita merkittäviä poikkeamia tutkimussuunnitelmasta.
- g. Kokonaisseuranta-aika 1 000 henkilövuotena kyseisen päätetapahtuman suhteen kaikilla osallistujilla, joilla oli mahdollisuus saavuttaa päätetapahtuma. COVID-19-tapausten keräysjakso alkoi 7 vuorokauden kuluttua annoksen 2 saamisesta ja päättyi seurantajakson loppuun.

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

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

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

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

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

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

#### *Immunogeenisuus vähintään 18-vuotiailla osallistujilla – tehosteannoksen jälkeen*

Comirnaty-tehosteannoksen tehokkuus perustui 50 % SARS-CoV-2:sta neutraloivien vasta-ainetitterien (NT50) arviointiin (USA\_WA1/2020) tutkimuksessa 2. Kyseisessä tutkimuksessa tehosteannos annettiin 5–8 kuukautta (mediaani 7 kuukautta) toisen annoksen jälkeen.

Tutkimuksessa 2 NT50-analyysit, jotka tehtiin 1 kuukausi tehosteannoksen jälkeen ja joita verrattiin 1 kuukausi perussarjan jälkeen tehtyihin analyysihin 18–55-vuotiailla henkilöillä, joilla ei ollut serologisia tai virologisia todisteita aiemmasta SARS-CoV-2-infektiosta enintään 1 kuukausi tehosterokotuksen jälkeen, osoittivat samanveroisuuden sekä geometrinen keskiarvojen suhteen (GMR) että serovasteprosenttien erojen osalta. Osallistujan serovaste määriteltiin NT50-arvon  $\geq 4$ -

kertaistumiseksi lähtötilanteesta (ennen perussarjaa). Näiden analyysien yhteenvedot esitetään taulukossa 7.

**Taulukko 7. SARS-CoV-2-neutralointimääritys – NT50 (titteri) † (SARS-CoV-2 USA\_WA1/2020) – GMT ja serovasteprosentti 1 kuukausi tehosteannoksen jälkeen vs. 1 kuukausi perussarjan jälkeen – 18–55-vuotiaat osallistujat, joilla ei ollut todisteita infektiosta enintään 1 kuukausi tehosteannoksen jälkeen\* – tehosteannoksen osalta arviointikelpoinen immunogeenisuuspopulaatio<sup>±</sup>**

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

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

† SARS-CoV-2:n NT50 määritettiin SARS-CoV-2-viruksen mNeonGreen-mikroneutralisaatiomäärityksellä. Määrityksessä käytetään USA\_WA1/2020-kannasta johdettua fluoresoivaa raportoijavirusta, ja viruksen neutralisaatio luetaan Vero-soluista muodostuvasta yksisolukerroksesta. Näytteen NT50 määritetään resiprookkiseksi seerumilaimennokseksi, jossa 50 % viruksista on neutraloitu.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

*Rokotteen suhteellinen teho vähintään 16-vuotiailla osallistujilla – tehostenoksen jälkeen*  
 Tutkimukseen 4, joka oli lumekontrolloitu tehostetutkimus, osallistui noin 10 000 vähintään 16-vuotiaasta tutkimuksesta 2 rekrytoitua tutkittavaa, ja sen alustavissa tehoa koskeissa analyyseissä arvioitiin varmistettuja COVID-19-tapauksia, jotka todettiin vähintään 7 vuorokautta tehosteannoksen saamisen jälkeen tiedonkeruun määräpäivään, 5. lokakuuta 2021, mennessä, jolloin tehosteannoksen jälkeisen seuranta-ajan mediaani oli 2,5 kuukautta. Tehosteannos annettiin 5–13 kuukautta (mediaani 11 kuukautta) toisen annoksen jälkeen. Perussarjan jälkeen annetun Comirnaty-tehosteannoksen tehoa arvioitiin suhteessa lumetehosteryhmään, jossa tutkittavat olivat saaneet vain perussarjaan kuuluvat annokset.

Taulukossa 8 esitetään tiedot rokotteen suhteellisesta tehosta vähintään 16-vuotiailla osallistujilla, joilla ei ollut todisteita aikaisemmasta SARS-CoV-2-infektiosta. Rokotteen suhteellinen teho osallistujilla, joilla joko oli tai ei ollut todisteita aikaisemmasta SARS-CoV-2-infektiosta, oli 94,6 % (95 %:n luottamusväli: 88,5–97,9 %), mikä vastasi niistä osallistujista saatuja tietoja, joilla ei ollut todisteita aikaisemmasta infektiosta. Vähintään 7 vuorokauden kuluttua tehosteannoksesta havaittuja ensisijaisia COVID-19-tapauksia esiintyi Comirnaty-ryhmässä 7 kpl ja lumeryhmässä 124 kpl.

**Taulukko 8. Rokotteen teho – COVID-19:n ilmeneminen vähintään 7 vuorokautta tehosteannoksen jälkeen – vähintään 16-vuotiaat osallistujat, joilla ei ollut todisteita infektiosta – arvioitavissa olea tehpopulaatio**

COVID-19:n ilmeneminen vähintään 7 vuorokautta tehosteannoksen jälkeen osallistujilla, joilla ei ollut todisteita aiemmasta SARS-CoV-2-infektiosta*			
	Comirnaty N <sup>a</sup> =4 695 tapausta n <sup>1</sup> <sup>b</sup> Seuranta-aika <sup>c</sup> (n <sup>2</sup> <sup>d</sup> )	Lumerokote N <sup>a</sup> =4 671 tapausta n <sup>1</sup> <sup>b</sup> Seuranta-aika <sup>c</sup> (n <sup>2</sup> <sup>d</sup> )	Rokotteen suhteellinen teho <sup>e</sup> % (95 %:n CI)
COVID-19:n ilmeneminen vähintään 7 vrk tehosteannoksen jälkeen	6 0,823 (4 659)	123 0,792 (4 614)	95,3 (89,5; 98,3)

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

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

- N = Osallistujien lukumäärä ryhmässä.
- n<sup>1</sup> = Päätetapahtuman määritelmän saavuttaneiden osallistujien lukumäärä.
- Kokonaisseuranta-aika 1 000 henkilövuotena kyseisen päätetapahtuman suhteen kaikilla osallistujilla, joilla oli mahdollisuus saavuttaa päätetapahtuma. COVID-19-tapausten keräysjakso alkoi 7 vuorokauden kuluttua tehosteannoksen saamisesta ja päättyi seurantajakson loppuun.
- n<sup>2</sup> = Osallistujien määrä, joilla oli mahdollisuus saavuttaa päätetapahtuma.
- Rokotteen suhteellisen tehon kaksisuuntaisen luottamusväli (CI) määritettiin Clopper-Pearsonin menetelmällä ja on mukautettu seuranta-aikaan.

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

Comirnaty-tehosteannoksen (30 mikrogrammaa) tehoa henkilöillä, jotka olivat saaneet perussarjan jollakin toisella myyntiluvallisella COVID-19-rokotteella (heterologinen tehosteannos), pääteltiin Yhdysvalloissa toteutetun National Institutes of Healthin (NIH) itsenäisen faasin 1/2 avoimen tutkimuksen (NCT04889209) perusteella. Kyseisessä tutkimuksessa aikuiset (ikä 19–80 vuotta), jotka

olivat saaneet Modernan 100 mikrogrammaa kahden rokotteen perussarjan (N = 51, keski-ikä 54±17), Janssenin kerta-annoksen (N = 53, keski-ikä 48±14) tai Comirnatyn 30 mikrogrammaa kahden rokotteen perussarjan (N = 50, keski-ikä 50±18) vähintään 12 viikkoa ennen kirjautumista ja joilla ei ollut ilmoitettu aiempia SARS-CoV-2-infektiota, saivat Comirnaty-tehosteannoksen (30 mikrogrammaa). Comirnaty-tehoste tuotti neutraloivien titterien geometristen keskiarvojen suhteen (GMR) 36- (Janssen), 12- (Moderna) ja 20- (Comirnaty) -kertaisen nousun suhteessa ensimmäiseen annokseen.

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

### Pediatriset potilaat

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

## **5.2 Farmakokinetiikka**

Ei oleellinen.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

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

### Yleinen toksisuus

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

### Genotoksisuus/karsinogeenisuus

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

### Lisääntymistoksisuus

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

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

((4-hydroksibutyryli)atsanediiyli)di(heksaani-6,1-diiyli)di(2-heksyylidekanoaatti) (ALC-0315)

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

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

Kolesteroli

Trometamoli

Trometamolihydrokloridi

Sakkarosi

Injektionesteisiin käytettävä vesi

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

### 6.3 Kesto aika

Avaamaton injektio pullo:

Pakastettu injektio pullo

2 vuotta säilytettynä lämpötilassa  $-90...-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

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

*Kerta-annosinjektio pullo*

Kun rokotetta säilytetään pakastettuna lämpötilassa  $-90...-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 10 kerta-annosinjektio pulloa sisältävä rokotepakkaus voidaan sulattaa lämpötilassa  $2-8\text{ }^{\circ}\text{C}$  kahdessa tunnissa tai yksittäiset injektio pullo voidaan sulattaa huoneenlämmössä (enintään  $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) 30 minuutissa.

*Moniannosinjektio pullo*

Kun rokotetta säilytetään pakastettuna lämpötilassa  $-90...-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 10 moniannosinjektio pulloa sisältävä rokotepakkaus voidaan sulattaa lämpötilassa  $2-8\text{ }^{\circ}\text{C}$  kuudessa tunnissa tai yksittäiset injektio pullo voidaan sulattaa huoneenlämmössä (enintään  $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) 30 minuutissa.

Sulatettu injektio pullo

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

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

Ennen käyttöä avaamattomia injektio pulloja voi säilyttää enintään 12 tuntia lämpötilassa  $8-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Sulatettuja injektio pulloja voi käsitellä huoneenvalossa.

**Sulatuksen jälkeen rokotetta ei saa pakastaa uudelleen.**

Lämpötilapoikkeaman käsittely jääkaapissa säilyttämisen aikana

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

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

#### Avattu injektiopullo

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

### 6.4 Säilytys

Säilytä pakastettuna lämpötilassa –90...–60 °C.  
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

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

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

### 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -dispersio toimitetaan 2 ml:n läpinäkyvässä injektiopullossa (tyypin I lasia), jossa on tulppa (synteettistä bromobutyylimukiamia) ja muovinen harmaa napsautuskorkki sekä alumiinitiiviste.

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

Kerta-annosinjektiopullon pakkauskoko: 10 injektiopulloa.

Moniannosinjektiopullon pakkauskoot: 10 injektiopulloa tai 195 injektiopulloa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

#### Käsittelyohjeet ennen käyttöä

Terveydenhuollon ammattilaisen on valmistettava Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 aseptisellä tekniikalla, jotta valmistetun dispersion steriiliys voidaan varmistaa.

- **Tarkista**, että injektiopullossa on **muovinen harmaa korkki** ja että valmisteen nimi on **Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 mikrogrammaa)/annos injektioneste, dispersio** (12 vuotta täyttäneet ja sitä vanhemmat).
- Jos injektiopullossa on toisen valmisteen nimi etiketissä, katso kyseisen valmistemuodon valmisteyhteenvetoa.
- Jos injektiopullo säilytetään pakastettuna, sisältö on sulatettava ennen käyttöä. Pakastetut injektiopullot on siirrettävä sulamaan tilaan, jonka lämpötila on 2–8 °C. Injektiopullojen on oltava kokonaan sulaneita ennen käyttöä.
  - Kerta-annosinjektiopullot: 10 kerta-annosinjektiopulloa sisältävän pakkauksen sulamiseen voi kulua 2 tuntia.
  - Moniannosinjektiopullot: 10 moniannosinjektiopulloa sisältävän pakkauksen sulamiseen voi kulua 6 tuntia.
- Kun injektiopullot siirretään säilytykseen lämpötilaan 2–8 °C, pahvikotelon viimeinen käyttöpäivä on päivitettävä.
- Avaamattomat injektiopullot voidaan **säilyttää enintään 10 viikon ajan lämpötilassa 2–8 °C**, jos pakkaukseen painettu viimeinen käyttöpäivämäärä (EXP) ei ylitä.
- Yksittäisiä pakastettuja injektiopulloja voi vaihtoehtoisesti sulattaa 30 minuutin ajan enintään



30 °C:n lämpötilassa.

- Ennen käyttöä avaamatonta injektiopulloa voidaan säilyttää korkeintaan 12 tuntia enintään 30 °C:n lämpötilassa. Sulatettuja injektiopulloja voi käsitellä huoneenvalossa.

### 0,3 ml:n annosten valmisteleminen

- Sekoita kääntelemällä varovasti ylösalaisin 10 kertaa ennen käyttöä. Ei saa ravistaa.
- Ennen sekoitusta sulatettu dispersio voi sisältää valkoisia tai vaaleita läpinäkymättömiä hajanaisia hiukkasia.
- Sekoittamisen jälkeen rokotteen pitäisi olla vaaleaa dispersiota, jossa ei näy hiukkasia. Älä käytä rokotetta, jos siinä näkyy hiukkasia tai värimuutoksia.
- Tarkista, onko kyseessä kerta- vai moniannosinjektiopullo, ja noudata soveltuvia alla olevia ohjeita:
  - Kerta-annosinjektiopullot
    - Vedä yksi 0,3 ml:n annos rokotetta.
    - Hävitä injektiopullo ja mahdollinen yli jäänyt määrä.
  - Moniannosinjektiopullot
    - Yksi moniannosinjektiopullo sisältää kuusi 0,3 ml:n annosta.
    - Puhdista injektiopullon tulppa kertakäyttöisellä antiseptisellä vanulapulla noudattaen aseptista tekniikkaa.
    - Vedä ruiskuun 0,3 ml Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -valmistetta.

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

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

### Hävittäminen

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

Kerta-annosinjektiopullot  
EU/1/20/1528/014

Moniannosinjektiopullot  
EU/1/20/1528/008  
EU/1/20/1528/009

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

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

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

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

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

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogrammaa)/annos injektiokonsentraatti, dispersiota varten  
COVID-19-mRNA-rokote

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Tämä on moniannosinjektiopullo, jossa on oranssi korkki, ja jonka sisältö on laimennettava ennen käyttöä.

Yksi injektiopullo (1,3 ml) sisältää kymmenen 0,2 ml:n annosta laimennuksen jälkeen, ks. kohdat 4.2 ja 6.6.

Yksi annos (0,2 ml) sisältää 5 mikrogrammaa totsinaameraania ja 5 mikrogrammaa famtotsinaameraania, COVID-19-mRNA-rokotetta (nukleosidimuokattu, pakattuna lipidinanopartikkeleihin).

Totsinaameraani on yksijuosteinen lähetti-RNA (mRNA), jossa on päätelty 5'-pää. Lähetti-RNA on tuotettu käyttämällä solutonta *in vitro* -transkriptiota vastaavista DNA-templaateista, jotka koodaavat SARS-CoV-2-viruksen (Original) piikkiproteiinia (S). Famtotsinaameraani on yksijuosteinen lähetti-RNA (mRNA), jossa on päätelty 5'-pää. Lähetti-RNA on tuotettu käyttämällä solutonta *in vitro* -transkriptiota vastaavista DNA-templaateista, jotka koodaavat SARS-CoV-2-viruksen (Omicron BA.4-5) piikkiproteiinia (S).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

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

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogrammaa)/annos injektiokonsentraatti, dispersiota varten, on tarkoitettu 5–11-vuotiaiden lasten aktiiviseen immunisaatioon SARS-CoV-2-viruksen aiheuttamaa COVID-19:ää vastaan.

Tätä rokotetta on käytettävä viranomaisten suositusten mukaisesti.

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

#### 5–11-vuotiaat (ts. 5-vuotiaista alle 12-vuotiaisiin) lapset

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 injektoidaan lihakseen laimennuksen jälkeen yksittäisenä 0,2 ml:n annoksena 5–11 vuotiaille lapsille aikaisemmasta COVID-19-rokotusstatuksesta riippumatta (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Jos henkilö on aikaisemmin saanut COVID-19-rokotuksen, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 annetaan vähintään 3 kuukautta viimeisimmän COVID-19-rokotuksen jälkeen.

#### Vaikeasti immuunipuutteiset, vähintään 5-vuotiaat henkilöt

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

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogrammaa)/annos -rokotetta saa käyttää ainoastaan 5–11-vuotiaille lapsille.

#### Pediatriset potilaat

Valmisteesta on olemassa pediatria annosmuotoja, jotka on tarkoitettu 6 kuukauden – 4 vuoden ikäisille lapsille ja imeväisille. Katso lisätietoja muiden annosmuotojen valmisteyhteenvedosta.

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

#### Antotapa

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogrammaa)/annos injektio-konsentraatti, dispersiota varten, annetaan lihakseen laimennuksen jälkeen (ks. kohta 6.6).

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -injektio-pullot sisältävät laimennuksen jälkeen kymmenen 0,2 ml:n annosta rokotetta. Jotta yhdestä injektio-pullosta saataisiin vedettyä 10 annosta, on käytettävä pienen kuolleen tilavuuden ruiskuja ja/tai neuloja. Ruisku- ja neulayhdistelmän kuollut tilavuus ei saa olla yli 35 mikrolitraa. Jos käytetään vakioruiskuja ja -neuloja, liuosta ei ehkä ole riittävästi, jotta yhdestä injektio-pullosta voitaisiin vetää kymmenes annos. Ruiskun ja neulan tyyppistä riippumatta:

- jokaisessa annoksessa on oltava 0,2 ml rokotetta
- jos injektio-pullossa jäljellä olevasta määrästä ei voida saada täyttä 0,2 ml:n annosta, hävitä injektio-pullo ja mahdollinen yli jäänyt määrä
- älä yhdistä eri injektio-pulloista yli jäänyttä rokotetta keskenään.

Suosittelut antokohta on hartialihaks.

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

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

Ks. kohdasta 4.4 tehtävät varotoimet ennen rokotteen antamista.

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

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### Jäljitettävyys

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

### Yleisiä suosituksia

#### Yliherkkyys ja anafylaksia

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

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

#### Sydänlihastulehdus ja sydänpussitulehdus

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

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

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

#### Ahdistukseen liittyvät reaktiot

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

#### Samanaikainen sairaus

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

#### Trombosytopenia ja hyytymishäiriöt

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

#### Immuunipuutteiset henkilöt

Rokotteen tehoa ja turvallisuutta ei ole arvioitu immuunipuutteisilla henkilöillä, kuten immunosuppressiohoitoa saavilla. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -rokotteen teho voi olla heikompi immuunipuutteisilla yksilöillä.

#### Suojan kesto

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

#### Rokotteen tehon rajoitukset

Kuten kaikkien rokotteiden kohdalla, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -rokote ei ehkä suojaa kaikkia rokotteen saajia. Rokotetut eivät ehkä ole täysin suojattuja ennen kuin 7 vuorokautta rokotuksen saamisen jälkeen.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Samanaikaista Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -rokotteen antoa muiden rokotteiden kanssa ei ole tutkittu.

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Raskaus

Tietoja Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -rokotteen käytöstä raskauden aikana ei ole vielä saatavilla.

Suuri määrä havainnointitietoa naisista, jotka saivat ensimmäisen käyttöön hyväksytyyn Comirnaty-rokotteen raskauden toisella tai kolmannella raskauskolmanneksella, ei ole kuitenkaan osoittanut raskauden lopputuloksiin liittyvien haitallisten vaikutusten lisääntymistä. Vaikka tiedot raskaustuloksista ensimmäisen kolmanneksen aikana saadun rokotuksen jälkeen ovat niukkoja, suurentunutta keskenmenoriskiä ei ole havaittu. Eläinkokeet eivät osoita suoria tai epäsuoria haitallisia vaikutuksia raskauteen, alkio-/sikiökehitykseen, synnytykseen tai syntymänjälkeisen kehitykseen (ks. kohta 5.3). Muita rokotevariantteja koskevan saatavilla olevan tiedon perusteella Comirnaty Original/Omicron BA.4-5-rokotetta voi käyttää raskauden aikana.

##### Imetys

Tietoja Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -rokotteen käytöstä imetyksen aikana ei ole vielä saatavilla.

Ei ole kuitenkaan odotettavissa vaikutuksia vastasyntyneisiin tai imeväisiin, sillä rokotteen systeeminen altistus rintaruokkivalle naiselle on merkityksetön. Havainnointitiedot ensimmäisen käyttöön hyväksytyyn Comirnaty-rokotuksen saamisen jälkeen imettäneistä naisista eivät ole osoittaneet vastasyntyneisiin/imeväisiin kohdistuvaa haittavaikutusten riskiä. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -rokotetta voi käyttää rintaruokinnan aikana.

##### Hedelmällisyys

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

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -valmisteella ei ole haitallista vaikutusta tai on vain vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Jotkin kohdassa 4.8 mainituista vaikutuksista voivat kuitenkin väliaikaisesti vaikuttaa ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

##### Turvallisuusprofiilin yhteenvedo

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -valmisteen turvallisuus pääteltiin Comirnaty-rokotteita ja Omicronia vastaan mukautettuja rokotteita koskevien turvallisuustietojen perusteella.

##### Comirnaty

*5–11-vuotiaat (5-vuotiaista alle 12-vuotiaisiin) lapset – 2 annoksen jälkeen*

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

Comirnaty-valmisteen yleinen turvallisuusprofiili 5–11-vuotiailla osallistujilla oli samankaltainen kuin vähintään 16-vuotiailla osallistujilla. Yleisimmät haittavaikutukset kaksi annosta saaneilla 5–11-vuotiailla lapsilla olivat injektiokohdan kipu (> 80 %), väsymys (> 50 %), päänsärky (> 30 %), injektiokohdan punoitus ja turvotus ( $\geq$  20 %), lihaskipu, vilunväristykset ja ripuli (> 10 %).

*5–11-vuotiaat (ts. 5-vuotiaista alle 12-vuotiaisiin) lapset – tehosteannoksen jälkeen*

Tutkimuksen 3 alaryhmässä yhteensä 401 iältään 5–11-vuotiaista lasta sai Comirnaty 10 mikrog -tehosteannoksen vähintään 5 kuukautta (vaihteluväli 5–9 kuukautta) perussarjan saamisen jälkeen. Tutkimuksen 3 faasien 2/3 alaryhmän analyysi perustuu tiedonkeruun katkaisupäivään, 22. maaliskuuta 2022 mennessä kerättyihin tietoihin (seuranta-ajan mediaani 1,3 kuukautta).

Tehosteannoksen yleinen turvallisuusprofiili vastasi perussarjan jälkeen havaittua turvallisuusprofiilia. 5–11-vuotiaiden lasten yleisimmät haittavaikutukset olivat injektiokohdan kipu (> 70 %), väsymys (> 40 %), päänsärky (> 30 %), lihaskipu, vilunväristykset, injektiokohdan punoitus ja turvotus (> 10 %).

*12–15-vuotiaat nuoret – 2 annoksen jälkeen*

Tutkimuksen 2 pitkän aikavälin turvallisuusseurannan analyysiin sisältyneistä nuorista 2 260 (1 131 Comirnaty -ryhmässä ja 1 129 lumeryhmässä) oli 12–15-vuotiaita. Näistä nuorista 1 559:ää (786:ta Comirnaty-ryhmässä ja 773:a lumeryhmässä) on seurattu vähintään 4 kuukauden ajan toisen annoksen jälkeen.

Comirnaty-valmisteen yleinen turvallisuusprofiili 12–15-vuotiailla nuorilla oli samankaltainen kuin vähintään 16-vuotiailla osallistujilla. 12–15-vuotiaiden, 2 annosta saaneiden nuorten yleisimpiä haittavaikutuksia olivat injektiokohdan kipu (> 90 %), väsymys ja päänsärky (> 70 %), lihaskipu ja vilunväristykset (> 40 %), nivelsärky ja kuume (> 20 %).

*Vähintään 16-vuotiaat osallistajat – 2 annoksen jälkeen*

Tutkimuksessa 2 yhteensä 22 026 vähintään 16-vuotiaista koehenkilöä sai ainakin yhden Comirnaty 30 mikrogrammaa -annoksen ja yhteensä 22 021 vähintään 16-vuotiaista koehenkilöä sai lumerokotteen (mukaan lukien rokotusryhmän 138 ja lumerokoteryhmän 145 nuorta 16- ja 17-vuotiaista). Yhteensä 20 519 vähintään 16-vuotiaista koehenkilöä sai kaksi Comirnaty-annosta.

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

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

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

*Vähintään 12-vuotiaat tutkittavat – tehosteannoksen jälkeen*

Tutkimuksen 2 vaiheeseen 2/3 osallistuneista 306:sta iältään 18–55-vuotiaasta aikuisesta koostunut alaryhmä, joka oli saanut alkuperäisen 2 annosta sisältävän Comirnaty-perussarjan, sai Comirnaty-tehosteannoksen noin 6 kuukautta (vaihteluväli 4,8–8,0 kuukautta) toisen annoksen jälkeen.

Tehosteannoksen saaneiden osallistujien seuranta-ajan mediaani oli 8,3 kuukautta (vaihteluväli 1,1–8,5 kuukautta) ja 301 osallistujaa oli seurattu  $\geq 6$  kuukautta tehosteannoksen saamisesta tiedonkeruun määräpäivään saakka (22. marraskuuta 2021).

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

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

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

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

#### *Omikronia vastaan mukautettu Comirnaty*

*5–11-vuotiaat lapset (ts. 5-vuotiaista alle 12-vuotiaisiin) – tehosteannoksen jälkeen (neljäs annos)*

Tutkimuksen 6 (faasi 3) alaryhmässä 113 5–11-vuotiaasta osallistujaa, jotka olivat saaneet 3 Comirnaty-annosta, saivat Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogrammaa) -tehosteen (neljännen annoksen) 2,6–8,5 kuukautta kolmannen annoksen jälkeen. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -tehosteannoksen (neljännen annoksen) saaneiden osallistujien mediaaniseuranta-aika oli vähintään 1,6 kuukautta.

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5-tehosteen (neljäs annos) yleinen turvallisuusprofiili vastasi kolmen annoksen jälkeen havaittua turvallisuusprofiilia. Yleisimmät haittavaikutukset 5–11-vuotiailla osallistujilla olivat pistoskohdan kipu ( $> 60\%$ ), väsymys ( $> 40\%$ ), päänsärky ( $> 20\%$ ) ja lihaskipu ( $> 10\%$ ).

*Vähintään 12-vuotiaat osallistujat –Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -tehosteannoksen jälkeen (neljäs annos)*

Tutkimuksen 5 (faasi 2/3) alaryhmässä 107 12–17-vuotiaasta osallistujaa, 313 18–55-vuotiaasta tutkittavaa ja 306 vähintään 56-vuotiaasta tutkittavaa, jotka olivat saaneet 3 Comirnaty-annosta, saivat Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 mikrogrammaa) -tehosteen 5,4–16,9 kuukautta kolmannen annoksen jälkeen. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -tehosteannoksen (neljännen annoksen) saaneiden osallistujien mediaaniseuranta-aika oli vähintään 1,5 kuukautta.

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5-tehosteen (neljäs annos) yleinen turvallisuusprofiili vastasi kolmen annoksen jälkeen havaittua turvallisuusprofiilia. Yleisimmät haittavaikutukset vähintään 12-vuotiailla osallistujilla olivat pistoskohdan kipu ( $> 60\%$ ), väsymys ( $> 50\%$ ), päänsärky ( $> 40\%$ ), lihaskipu ( $> 20\%$ ), vilunväreet ( $> 10\%$ ) ja nivelkipu ( $> 10\%$ ).



Taulukko vähintään 5-vuotiailla esiintyneistä haittavaikutuksista Comirnaty- ja Comirnaty Original/Omicron BA4-5 -valmisteen kliinisten tutkimusten ja Comirnaty-valmisteen myyntiintulon jälkeisen kokemuksen perusteella

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

**Taulukko 1. Vähintään 5-vuotiailla esiintyneet haittavaikutukset Comirnaty- ja Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -valmisteen kliinisissä tutkimuksissa ja Comirnaty-valmisteen myyntiintulon jälkeisessä kokemuksessa**

Elinjärjestelmä-luokka	Esiintymistiheys	Haittavaikutus
Veri ja imukudos	Yleinen	Lymfadenopatia <sup>a</sup>
Immuuni-järjestelmä	Melko harvinainen	Yliherkkyysoireet (esim. ihottuma, kutina, nokkosihottuma <sup>b</sup> , angioödeema <sup>b</sup> )
	Tuntematon	Anafylaksia
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Melko harvinainen	Ruokahalun heikentyminen
Psyykkiset häiriöt	Melko harvinainen	Unettomuus
Hermosto	Hyvin yleinen	Päänsärky
	Melko harvinainen	Heitehuimaus <sup>d</sup> ; letargia
	Harvinainen	Akuutti perifeerinen kasvohalvaus <sup>c</sup>
	Tuntematon	Parestesia <sup>d</sup> ; hypestesia <sup>d</sup>
Sydän	Hyvin harvinainen	Sydänlihastulehdus <sup>d</sup> ; sydänpussitulehdus <sup>d</sup>
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Ripuli <sup>d</sup>
	Yleinen	Pahoinvointi, oksentelu <sup>d</sup>
Iho ja ihonalainen kudos	Melko harvinainen	Liikahikoilu, yöhikoilu
	Tuntematon	Erythema multiforme <sup>d</sup>
Luusto, lihakset ja sidekudos	Hyvin yleinen	Nivelsärky, lihaskipu
	Melko harvinainen	Raajakipu <sup>e</sup>
Sukupuolielimet ja rinnat	Tuntematon	Runsas kuukautisvuoto <sup>i</sup>
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Kipu injektio kohdassa, väsymys, vilunväristykset, kuume <sup>f</sup> , injektio kohdan turvotus
	Yleinen	Injektio kohdan punoitus <sup>h</sup>
	Melko harvinainen	Voimattomuus, huonovointisuus, injektio kohdan kutina
	Tuntematon	Rokotetun raajan voimakas turvotus <sup>d</sup> , kasvojen turvotus <sup>g</sup>

- 5-vuotiailla ja sitä vanhemmilla tutkittavilla lymfadenopatian esiintymistiheyden raportoitiin olevan suurempi tehosteannoksen jälkeen ( $\leq 2,8\%$ ) kuin ensimmäisten rokoteannosten jälkeen ( $\leq 0,9\%$ ).
- Nokkosihottuman ja angioödeeman esiintymistiheysluokka oli harvinainen.
14. marraskuuta 2020 mennessä kliinisten tutkimusten turvallisuusseuranta-aikana akuuttia perifeeristä kasvohalvausta (eli pareesia) raportoitiin neljällä rokotetta saaneella COVID-19-mRNA-rokoteryhmässä. Kasvohalvaus alkoi päivänä 37 ensimmäisen rokoteannoksen jälkeen (rokotettu ei saanut toista annosta) ja päivinä 3, 9 ja 48 toisen annoksen jälkeen. Akuuttia perifeeristä kasvohalvausta (eli pareesia) ei raportoitu lumerokotteen saaneessa ryhmässä.
- Haittavaikutus määritetty myyntiintulon jälkeen.
- Koskee käsivartta, johon rokote annettiin.
- Kuumeen esiintymistiheys oli suurempi 2. annoksen kuin 1. annoksen jälkeen.
- Markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu kasvojen turvotusta rokotteiden saaneilla henkilöillä, joille on aiemmin annettu ihonalaisia täyteaineinjektioita.

- h. Injektiokohdan punoituksen esiintymistiheys oli suurempi (hyvin yleinen) 5–11-vuotiailla lapsilla.
- i. Useimmat tapaukset eivät ole olleet vakavia, ja ne ovat olleet ohimeneviä.

#### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

##### Sydänlihastulehdus ja sydänpussitulehdus

Comirnaty-rokotuksen jälkeinen sydänlihastulehduksen riski on suurin nuorilla miehillä (ks. kohta 4.4).

Kahdessa laajassa eurooppalaisessa farmakoepidemiologisessa tutkimuksessa arvioitiin nuorten miesten suurentunutta sairastumisriskiä toisen Comirnaty-annoksen jälkeen. Yksi tutkimus osoitti, että seitsemän päivän kuluttua toisesta annoksesta 12–29-vuotiailla miehillä esiintyi noin 0,265 (95 %:n luottamusväli 0,255–0,275) sydänlihastulehdustapausta enemmän 10 000:ta henkilöä kohti kuin rokottamattomilla henkilöillä. Toinen tutkimus osoitti, että 28 päivän kuluttua toisesta annoksesta 12–29-vuotiailla miehillä esiintyi noin 0,56 (95 %:n luottamusväli 0,37–0,74) ylimääräistä sydänlihastulehdusta 10 000:ta kohti rokottamattomiin henkilöihin verrattuna.

Rajalliset tiedot viittaavat siihen, että Comirnaty-rokotteen jälkeisen sydänlihäs- ja sydänpussitulehduksen riski on alhaisempi 5–11-vuotiailla kuin 12–17 -vuotiailla.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta ja ilmoittavan eränumeron, jos se on saatavilla.

## **4.9 Yliannostus**

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

Yliannostustapauksissa suositellaan tarkkailemaan elintoimintoja ja antamaan oireenmukaista hoitoa.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

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

#### Vaikutusmekanismi

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

#### Teho

##### Omikronia vastaan mukautettu Comirnaty

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

Tutkimuksen 6 alaryhmän analyysissä 103 5–11-vuotiasta osallistujaa, jotka olivat aiemmin saaneet kahden annoksen perussarjan ja Comirnaty-tehosteannoksen, saivat Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -tehosteen (neljännen annoksen) Tulokset sisältävät immunogeenisuustiedot 5–11-vuotiaiden

osallistujien vertailualaryhmästä tutkimuksessa 3, jotka saivat kolme Comirnaty-annosta. 5–11-vuotiaista osallistujista, jotka saivat neljännen Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -annoksen ja 5–11-vuotiaista osallistujista, jotka saivat kolmannen Comirnaty-annoksen, 57,3 % ja vastaavasti 58,4 % olivat SARS-CoV-2-positiivisia lähtötilanteessa.

Immuunivaste 1 kuukauden kuluttua Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -tehosteannoksen (neljännen annoksen) saamisesta sai aikaan yleisesti samanlaiset Omicron BA.4/BA.5-spesifiset neutraloivat titterit verrattuna tittereihin vertailuryhmässä, joka sai kolme Comirnaty-annosta. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 sai myös aikaan samanlaisia referenssikantaspesifisiä tittereitä vertailuryhmän tittereihin verrattuna.

Rokotteen immunogeenisuustulokset tehosteannoksen jälkeen 5–11-vuotiailla osallistujilla esitetään taulukossa 2.

**Taulukko 2. Tutkimus 6 – Geometrinen keskiarvojen suhde ja geometriset keskititterit – osallistujat, joilla oli tai ei ollut todisteita infektiosta – 5–11-vuotiaat – arviointikelpoinen immunogeenisuuspopulaatio**

SARS-CoV-2-neutralointimääritys	Näytteenot on ajankohta <sup>a</sup>	Rokoteryhmä (määrätty/satunnaistettu)				
		Tutkimus 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5) 10 mikrogrammaa Annos 4 ja 1 kuukausi annoksen 4 jälkeen		Tutkimus 3 Comirnaty 10 mikrogrammaa Annos 3 ja 1 kuukausi annoksen 3 jälkeen		Tutkimus 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5)/Comirnaty 10 mikrogrammaa
		n <sup>b</sup>	GMT <sup>c</sup> (95 % CI <sup>c</sup> )	n <sup>b</sup>	GMT <sup>c</sup> (95 % CI <sup>c</sup> )	GMR <sup>d</sup> (95 % CI <sup>d</sup> )
Omicron BA.4-5 - NT50 (titteri) <sup>e</sup>	Ennen rokotusta	102	488,3 (361,9, 658,8)	112	248,3 (187,2, 329,5)	-
	1 kuukausi	102	2 189,9 (1 742,8, 2 751,7)	113	1 393,6 (1 175,8, 1 651,7)	1,12 (0,92, 1,37)
Referenssikanta a - NT50 (titteri) <sup>e</sup>	Ennen rokotusta	102	2 904,0 (2 372,6, 3 554,5)	113	1 323,1 (1 055,7, 1 658,2)	-
	1 kuukausi	102	8 245,9 (7 108,9, 9 564,9)	113	7 235,1 (6 331,5, 8 267,8)	-

Lyhenteet: CI = luottamusväli; GMR = geometrinen keskiarvojen suhde; GMT = geometrinen keskititteri; LLOQ = alempi määrittämiss raja; LS = pienin neliösumma; N-sitoutuminen = SARS-CoV-2-nukleoproteiinin sitoutuminen; NT50 = 50 % neutraloiva titteri; SARS CoV-2 = koronavirus 2:n aiheuttama vaikea akuutti hengitystieoireyhtymä.

- Tutkimussuunnitelmassa määritelty ajankohta verinäytteen ottamiselle.
- n = Osallistujien lukumäärä, joilta oli saatavilla päteviä ja varmoja määrittämiss tuloksia valituille määrittämissille annettuna ajankohtana.
- GMT-arvot ja kaksisuuntaiset 95 %:n luottamusvälit laskettiin korottamalla potenssiin titterien logaritrikeskiarvot ja vastaavat luottamusvälit (perustuu Studentin t-jakaumaan). LLOQ:n alapuolelle jäävien määrittämiss tulosten arvoksi määritettiin  $0,5 \times \text{LLOQ}$ .
- GMT-arvot ja kaksisuuntaiset luottamusvälit laskettiin korottamalla potenssiin määrittämiss LS-keskiarvojen ja vastaavien luottamusvälien ero, perustuen analyysiin logaritmitransformoiduista analyysituloksista käyttäen lineaarista regressiomallia, jossa kovariaatteina ovat lähtötilanteen logaritmitransformoidut neutraloivat titterit, lähtötilanteen jälkeinen infektiostatus, ja rokoteryhmä.
- SARS-CoV-2 NT50 määritettiin käyttämällä validoitua 384-kuoppaista määrittämiss alustaa (alkuperäinen kanta [USA WA1/2020, eristetty tammikuussa 2020] ja Omicron B.1.1.529 -alavariantti BA.4/BA.5).

*Immunogeenisuus vähintään 12-vuotiailla osallistujilla – tehosteannoksen (neljännen annoksen) jälkeen*

Tutkimuksen 5 alaryhmän analyysissä 105 12–17-vuotiaista osallistujaa, 297 18–55 vuotiaista osallistujaa, ja 286 vähintään 56-vuotiaista osallistujaa, jotka olivat aiemmin saaneet kahden annoksen Comirnaty-perussarjan ja tehosteannoksen, saivat Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -tehosteen

(neljännen annoksen). 12–17 vuotiaista osallistujista 75,2 %, 18–55 vuotiaista osallistujista 71,7 %, ja vähintään 56-vuotiaista osallistujista 61,5 % oli lähtötilanteessa SARS-CoV-2-positiivisia.

Analyysit, jotka perustuivat 50 % Omicron BA.4-5:stä ja referenssikannasta neutraloivien vasta-ainetitterien (NT50) arviointiin vähintään 56-vuotiailla osallistujilla, jotka saivat Original/Omicron BA.4-5 -tehosteen (neljännen annoksen) tutkimuksessa 5, verrattuna osallistujien alaryhmään tutkimuksesta 4, jotka saivat Comirnaty-tehosteen (neljännen annoksen), osoittivat Comirnaty Original/Omicron BA.4-5:n paremmuuden (superiority) geometrinen keskiarvojen suhteen (GMR) osalta suhteessa Comirnaty-valmisteseen, ja samanveroisuuden perustuen eroihin serovasteprosenteissa anti-Omicron BA.4-5 -vasteen osalta, ja samanveroisuuden referenssikantaa vastaan muodostuneen immuunivasteen osalta, GMR:n perusteella (taulukko 3).

NT-50-analyysit Omicron BA.4/BA.5:tä vastaan 18–55-vuotiailla osallistujilla, verrattuna vähintään 56-vuotiaisiin osallistujiin, jotka saivat Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -tehosteen (neljäs annos) tutkimuksessa 5, osoittivat samanveroisuuden anti-Omicron BA.4-5 -vasteen suhteen 18–55-vuotiailla, verrattuna vähintään 56-vuotiaisiin osallistujiin, sekä geometrinen keskiarvojen suhteen (GMR) että serovasteprosenttien erojen suhteen (taulukko 3).

Tutkimuksessa arvioitiin myös anti-Omicron BA.4-5 SARS-CoV-2-vasteen ja referenssikantaa vastaan muodostuneen vasteen NT-50-taso ennen rokotusta ja 1 kuukausi rokotuksen jälkeen osallistujilla, jotka saivat tehosteen (neljäs annos) taulukko 4).

**Taulukko 3. SARS-CoV-2 GMT:t (NT50) ja ero serovasteessa prosenttiyksikköinä osallistujilla 1 kuukauden kuluttua rokotussarjasta – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tutkimuksesta 5 ja Comirnaty tutkimuksen 4 alaryhmästä – osallistujat, joilla oli tai ei ollut todisteita SARS-CoV-2 infektiosta – arviointikelpoinen immunogeenisuuspopulaatio**

SARS-CoV-2 GMT:t (NT50) 1 kuukausi rokotussarjan jälkeen								
SARS-CoV-2-neutralointimääritys	Tutkimus 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Tutkimuksen 4 alaryhmä Comirnaty		Ikäryhmien vertailu	Rokoteryhmien vertailu
	18–55-vuotiaat		Vähintään 56- vuotiaat		Vähintään 56- vuotiaat		Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 18–55- vuotiaat/≥ 56- vuotiaat	≥ 56-vuotiaat Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 /Comirnaty
	n <sup>a</sup>	GMT <sup>c</sup> (95 % CI <sup>c</sup> )	n <sup>a</sup>	GMT <sup>b</sup> (95 % CI <sup>b</sup> )	n <sup>a</sup>	GMT <sup>b</sup> (95 % CI <sup>b</sup> )	GMR <sup>c</sup> (95 % CI <sup>c</sup> )	GMR <sup>c</sup> (95 % CI <sup>c</sup> )
	Omicron BA.4-5 - NT50 (titteri) <sup>d</sup>	297	4 455,9 (3 851,7, 5 154,8)	284	4 158,1 (3 554,8, 4 863,8)	282	938,9 (802,3, 1 098,8)	0,98 (0,83, 1,16) <sup>e</sup>
Referenssikanta – NT50 (titteri) <sup>d</sup>	-	-	286	16 250,1 (14 499,2, 18 212,4)	289	10 415,5 (9 366,7, 11 581,8)	-	1,38 (1,22, 1,56) <sup>g</sup>
Serovasteen saaneiden osallistujien prosentiosuuksien erot 1 kuukausi rokotussarjan jälkeen								
	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Tutkimuksen 4 alaryhmä Comirnaty		Ikäryhmien vertailu	Rokoteryhmien vertailu ≥ 56-vuotiaat

	18–55-vuotiaat		Vähintään 56-vuotiaat		Vähintään 56-vuotiaat		Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 18–55-vuotiaat/≥ 56	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 /Comirnaty
	N <sup>h</sup>	n <sup>i</sup> (%) (95 % CI <sup>k</sup> )	N <sup>h</sup>	n <sup>i</sup> (%) (95 % CI <sup>k</sup> )	N <sup>h</sup>	n <sup>i</sup> (%) (95 % CI <sup>l</sup> )	Ero <sup>k</sup> (95 % CI <sup>l</sup> )	Ero <sup>k</sup> (95 % CI <sup>l</sup> )
SARS-CoV-2-neutralointimääritys								
Omicron BA.4-5 - NT50 (titteri) <sup>d</sup>	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) <sup>m</sup>	26,77 (19,59, 33,95) <sup>n</sup>

Lyhenteet: CI = luottamusväli; GMR = geometrinen keskiarvojen suhde; GMT = geometrinen keskititteri; LLOQ = alempi määrittämissä raja; LS: pienin neliosuma; NT50 = 50 % neutraloiva titteri; SARS CoV-2 = koronavirus 2:n aiheuttama vaikea akuutti hengitystieoireyhtymä.

Huomautus: Serovaste määriteltiin  $\geq 4$ -kertaistumiseksi lähtötilanteesta. Jos lähtötilanteen arvo jäi LLOQ:n alapuolelle, rokotteen jälkeen tehdyssä mittauksessa saatu tulos  $\geq 4 \times$  LLOQ määriteltiin serovasteeksi.

- n = Osallistujien lukumäärä, joilta oli saatavilla päteviä ja varmoja määrittämissä tietyssä määrityksissä annettuna näytteenoton ajankohtana.
- GMT-arvot ja kaksisuuntaiset 95 %:n luottamusvälit laskettiin korottamalla potenssiin titterien logaritmiarvot ja vastaavat luottamusvälit (perustuu Studentin t-jakaumaan). LLOQ:n alapuolelle jäävien määrittämissä tulosten arvoksi määriteltiin  $0,5 \times$  LLOQ.
- GMR-arvot ja kaksisuuntaiset 95 %:n luottamusvälit laskettiin korottamalla potenssiin LS-keskiarvojen ja vastaavien luottamusvälien ero, perustuen logaritmisesti muunnettujen neutraloivien titterien analyysiin, jossa käytettiin lineaarista regressiomallia, termeinä lähtötilanteen neutraloiva titteri (logaritminen asteikko) ja rokoteryhmä tai ikäryhmä.
- SARS-CoV-2 NT50 määriteltiin käyttämällä validoitua 384-kuoppaista määrittämissä alustaa (alkuperäinen kanta [USA-WA1/2020, eristetty tammikuussa 2020] ja Omicron B.1.1.529 -alavariantti BA.4/BA.5).
- Samanveroisuus todetaan, jos GMR:n kaksisuuntaisen 95 %:n luottamusvälin alaraja on yli 0,67.
- Paremmuus todetaan, jos GMR:n kaksisuuntaisen 95 %:n luottamusvälin alaraja on yli 1.
- Samanveroisuus todetaan, jos GMR:n kaksisuuntaisen 95 %:n luottamusvälin alaraja on yli 0,67 ja GMR:n piste-estimaatti on  $\geq 0,8$ .
- N = Niiden osallistujien lukumäärä, joilla on päteviä ja varmoja määrittämissä tuloksia tietyssä määrityksessä sekä ajankohtana ennen rokotusta ja annettuna näytteenoton ajankohtana. Tämä arvo on nimittäjä prosenttiosuuden laskemisessa.
- n = Niiden osallistujien lukumäärä, joilla on serovaste tietyssä määrityksessä annettuna näytteenoton ajankohtana.
- Eksakti kaksisuuntainen luottamusväli, joka perustuu Clopper-Pearsonin menetelmään.
- Suhteellisten osuuksien ero, joka ilmaistaan prosenttilukuna.
- Kaksisuuntainen luottamusväli, joka perustuu Miettisen ja Nurmisen menetelmällä lasketulle suhteellisten osuuksien erolle, ositettu lähtötilanteen neutraloivan titterin kategorian mukaan ( $<$  mediaani,  $\geq$  mediaani) Lähtötilanteen neutraloivien tittereiden mediaani laskettiin perustuen yhdistettyihin tietoihin kahdessa vertailuryhmässä.
- Samanveroisuus todetaan, jos serovasteen saaneiden osallistujien prosenttiosuuksien eron kaksisuuntaisen 95 % luottamusvälin alaraja on  $> -10$  %.
- Samanveroisuus todetaan, jos serovasteen saaneiden osallistujien prosenttiosuuksien eron kaksisuuntaisen 95 % luottamusvälin alaraja on  $> -5$  %.

**Taulukko 4. Tittereiden geometriset keskiarvot – Tutkimuksen 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -alaryhmät –ennen tehostetta (neljäs annos) ja 1 kuukausi tehosteen jälkeen – vähintään 12-vuotiaat osallistujat – todisteita tai ei todisteita infektioista - arviointikelpoinen immunogeenisuus -populaatio**

SARS-CoV-2-neutralointimääritys	Näytteenoton ajankohta <sup>a</sup>	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5					
		12–17-vuotiaat		18–55-vuotiaat		Vähintään 56-vuotiaat	
		n <sup>b</sup>	GMT <sup>c</sup> (95 % CI <sup>e</sup> )	n <sup>b</sup>	GMT <sup>c</sup> (95 % CI <sup>e</sup> )	n <sup>b</sup>	GMT <sup>c</sup> (95 % CI <sup>e</sup> )
Omicron BA.4-5 - NT50 (titteri) <sup>d</sup>	Ennen rokotusta	104	1 105,8 (835,1, 1 464,3)	294	569,6 (471,4, 688,2)	284	458,2 (365,2, 574,8)
	1 kuukausi	105	8 212,8 (6 807,3, 9 908,7)	297	4 455,9 (3 851,7, 5 154,8)	284	4 158,1 (3 554,8, 4 863,8)
Referenssikanta – NT50 (titteri) <sup>d</sup>	Ennen rokotusta	105	6 863,3 (5 587,8, 8 430,1)	296	4 017,3 (3 430,7, 4 704,1)	284	3 690,6 (3 082,2, 4 419,0)
	1 kuukausi	105	23 641,3 (20 473,1, 27 299,8)	296	16 323,3 (14 686,5, 18 142,6)	286	16 250,1 (14 499,2, 18 212,4)

Lyhenteet: CI = luottamusväli; GMT = geometrinen keskititteri; LLOQ = alempi määrittämiss raja; NT50 = 50 % neutraloiva titteri; SARS CoV-2 = koronavirus 2:n aiheuttama vaikea akuutti hengitystieoireyhtymä.

- Tutkimussuunnitelmassa määriteltä ajankohta verinäytteen ottamiselle.
- n = Osallistujien lukumäärä, joilta oli saatavilla päteviä ja varmoja määrittämiss tuloksia valituille määrittämiss annettuna ajankohtana.
- GMT-arvot ja kaksisuuntaiset 95 %:n luottamusvälit laskettiin korottamalla potenssiin titterien logaritmikakeskiarvot ja vastaavat luottamusvälit (perustuu Studentin t-jakaumaan). LLOQ:n alapuolelle jäävien määrittämiss tulosten arvoksi määritettiin  $0,5 \times \text{LLOQ}$ .
- SARS-CoV-2 NT50 määritettiin käyttämällä validoitua 384-kuoppaista määrittämiss alustaa (alkuperäinen kanta [USA-WA1/2020, eristetty tammikuussa 2020] ja Omicron B.1.1.529 -alavariantti BA.4-5).

#### Comirnaty

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

#### *Teho vähintään 16-vuotiailla henkilöillä – 2 annoksen jälkeen*

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

Ensisijaisen päätetapahtuman, tehon, analyysiryhmään sisältyi 36 621 vähintään 12-vuotiaasta (18 242 COVID-19-mRNA-rokoteryhmässä ja 18 379 lumerokoteryhmässä), joilla ei ollut merkkejä

aiemmasta SARS-CoV-2-infektiosta 7. päivänä toisen annoksen jälkeen. Lisäksi 134 tutkittavaa oli iältään 16–17 vuotta (66 COVID-19-mRNA-rokoteryhmässä ja 68 lumerokotteen saaneessa ryhmässä) ja 1 616 tutkittavaa vähintään 75-vuotiaita (804 COVID-19 m-RNA-rokoteryhmässä ja 812 lumerokotteen saaneessa ryhmässä).

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

Kliinisesti merkityksellisiä eroja ei rokotteen yleisessä tehossa ollut osallistujilla, joilla oli yksi tai useampi samanaikainen vaikean COVID-19:n riskiä lisäävä perussairaus (esim. astma, painoindeksi (BMI)  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, krooninen keuhkosairaus, diabetes mellitus, korkea verenpaine).

Tiedot rokotteen tehosta esitetään taulukossa 5.

**Taulukko 5. Rokotteen teho – COVID-19:n ilmeneminen vähintään 7 vuorokautta 2. annoksen jälkeen ikäryhmittäin – osallistujat, joilla ei ollut todisteita infektiosta ennen kuin 2. annoksesta oli kulunut 7 vuorokautta – arvioitavissa oleva tehopopulaatio (7 vuorokautta)**

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

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

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

- N = Osallistujien lukumäärä ryhmässä.
- n<sup>1</sup> = Päätetapahtuman määritelmän saavuttaneiden osallistujien lukumäärä.
- Kokonaisseuranta-aika 1 000 henkilövuotena kyseisen päätetapahtuman suhteen kaikilla osallistujilla, joilla oli mahdollisuus saavuttaa päätetapahtuma. COVID-19-tapausten keräysjakso alkoi 7 vuorokauden kuluttua annoksen 2 saamisesta ja päättyi seurantajakson loppuun.
- n<sup>2</sup> = Osallistujien määrä, joilla oli mahdollisuus saavuttaa päätetapahtuma.
- Rokotteen tehon kaksisuuntainen luottamusväli (CI) määritettiin Clopper-Pearsonin menetelmällä ja on mukautettu seuranta-aikaan. Luottamusväliä (CI) ei ole korjattu kerrannaisuuden osalta.

COVID-19-mRNA-rokotteen teho ensimmäisen COVID-19-sairauden estämisessä vähintään 7 vuorokautta 2. annoksen jälkeen oli 94,6 % (95 %:n luottamusväli 89,6–97,6 %) verrattuna

lumerokotteeseen, kun tutkittiin vähintään 16-vuotiaita, joilla oli tai ei ollut todisteita aiemmasta SARS CoV-2-infektiosta.

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

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

Päivitetyt tiedot rokotteen tehosta esitetään taulukossa 6.

**Taulukko 6. Rokotteen teho – COVID-19:n ilmeneminen vähintään 7 vuorokautta 2. annoksen jälkeen ikäryhmittäin – osallistujat, joilla ei ollut todisteita aiemmasta SARS-CoV-2-infektiosta\* ennen kuin 2. annoksesta oli kulunut 7 vuorokautta – arvioitavissa oleva tehopopulaatio (7 vuorokautta) lumekontrolloidun seurantajakson aikana**

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

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

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

- N = Osallistujien lukumäärä ryhmässä.
- n1 = Päätetapahtuman määritelmän saavuttaneiden osallistujien lukumäärä.
- Kokonaisseuranta-aika 1 000 henkilövuotena kyseisen päätetapahtuman suhteen kaikilla osallistujilla, joilla oli mahdollisuus saavuttaa päätetapahtuma. COVID-19-tapausten keräysjakso alkoi 7 vuorokauden kuluttua annoksen 2 saamisesta ja päättyi seurantajakson loppuun.
- n2 = Osallistujien määrä, joilla oli mahdollisuus saavuttaa päätetapahtuma.
- Rokotteen tehon kaksisuuntainen 95 %:n luottamusväli (CI) määritettiin Clopper-Pearsonin menetelmällä ja on mukautettu seuranta-aikaan.
- Mukaan lukien 12–15-vuotiailla osallistujilla vahvistetut tapaukset: COVID-19-mRNA-rokoteryhmässä 0, lumeryhmässä 16.

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



Lisäksi päivitettyjen tehon alaryhmäanalyysit osoittivat tehon piste-estimaattien olevan samankaltaisia sukupuolesta, etnisestä ryhmästä ja maantieteellisestä sijainnista riippumatta ja osallistujilla, joilla oli samanaikaisten sairauksien ja liikalihavuuden takia suuri vaikean COVID-19:n riski.

#### *Teho vaikean COVID-19-sairauman estämisessä*

Toissijaisten tehon päätetapahtumien päivitetty tehoanalyysit tukivat oletusta, että COVID-19-mRNA-rokotteesta on hyötyä vaikean COVID-19-sairauman estämisessä.

Rokotteen teho vaikean COVID-19-sairauman estämisessä esitetään 13. maaliskuuta 2021 saakka vain osallistujista, jotka olivat tai eivät olleet sairastaneet aiemmin SARS-CoV-2-infektion (taulukko 7), sillä COVID-19-tapausten lukumäärä osallistujilla, joilla ei ollut ollut aiempaa SARS-CoV-2-infektiota, oli sama kuin osallistujilla, jotka olivat tai eivät olleet sairastaneet aiemmin SARS-CoV-2-infektion sekä COVID-19-mRNA-rokotteen saaneissa ryhmässä että lumeryhmässä.

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

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

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

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

- levossa vaikean systeemisen sairauden kliinisiä merkkejä (hengitystiheys  $\geq 30$  hengitystä minuutissa, syketiheys  $\geq 125$  lyöntiä minuutissa, happisaturaatio  $\leq 93$  % huoneilmassa merenpinnan korkeudella tai valtimoveren happiosapaineen ja sisäänhengitysilman happipitoisuuden suhde  $< 300$  mmHg)
- hengitysvajaus [määritellään suurivirtauksisen happihoidon, ei-invasiivisen ventilaation, mekaanisen ventilaation tai veren kehonulkoisen happeuttamisen (ECMO) tarpeeksi]
- todisteita sokista (systolinen verenpaine  $< 90$  mmHg, diastolinen verenpaine  $< 60$  mmHg tai vasopressorien tarve)
- merkittävä akuutti munuaisten, maksan tai hermoston toimintahäiriö
- hoito teho-osastolla
- kuolema.

a. n1 = Päätetapahtuman määritelmän saavuttaneiden osallistujien lukumäärä.

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

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

d. Teho arvioitiin 1. annoksen perusteella koko käytettävissä olevasta (modifioidusta hoitoaikeen mukaisesta) tehopopulaatiosta, johon sisältyivät kaikki vähintään yhden tutkimusrokoteannoksen saaneet satunnaistetut osallistajat.

e. Kokonaisseuranta-aika 1 000 henkilövuotena kyseisen päätetapahtuman suhteen kaikilla osallistujilla, joilla oli mahdollisuus saavuttaa päätetapahtuma. COVID-19-tapausten keräysjakso alkoi 1. annoksen saamisesta ja päättyi seurantajakson loppuun.

f. Tehon arviointi perustui arviointikelpoiseen tehopopulaatioon (7 vuorokautta), johon sisältyivät kaikki soveltuvat satunnaistetut osallistajat, jotka olivat saaneet kaikki tutkimusrokoteannokset satunnaistetusti ennalta määritetyn aikaikkunan sisällä, ja joilla ei lääkärin arvion mukaan esiintynyt muita merkittäviä poikkeamia tutkimussuunnitelmasta.

- g. Kokonaisseuranta-aika 1 000 henkilövuotena kyseisen päätetapahtuman suhteen kaikilla osallistujilla, joilla oli mahdollisuus saavuttaa päätetapahtuma. COVID-19-tapausten keräysjakso alkoi 7 vuorokauden kuluttua annoksen 2 saamisesta ja päättyi seurantajakson loppuun.

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

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

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

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

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

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

*Teho ja immunogeenisuus 5–11-vuotiailla (5-vuotiaista alle 12-vuotiaisiin) lapsilla – 2 annoksen jälkeen*

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

5–11-vuotiaiden lasten, joilla ei ollut todisteita aikaisemmasta SARS-CoV-2-infektiosta, rokotteen tehoa koskevat alustavat tulokset esitetään taulukossa 8. Osallistujilla, joilla oli todisteita aikaisemmasta SARS-CoV-2-infektiosta, ei havaittu COVID-19-tapauksia rokoteriivissä eikä lumeryhmässä.

**Taulukko 8. Rokotteen teho – COVID-19:n ilmeneminen vähintään 7 vuorokautta 2. annoksen jälkeen: Ei todisteita infektiosta ennen kuin 2. annoksesta oli kulunut 7 vuorokautta – Faasi 2/3 – 5–11-vuotiaiden lasten arvioitavissa oleva tehopopulaatio**

<b>Ensimmäisen COVID-19:n ilmeneminen vähintään 7 vuorokautta 2. annoksen jälkeen 5–11-vuotiailla lapsilla, joilla ei ollut todisteita aiemmasta SARS-CoV-2 infektiosta*</b>			
	<b>COVID-19-mRNA-rokote 10 mikrogrammaa /annos N<sup>a</sup>=1 305 tapausta n1<sup>b</sup> Seuranta-aika<sup>c</sup> (n2<sup>d</sup>)</b>	<b>Lumerokote N<sup>a</sup>=663 tapausta n1<sup>b</sup> Seuranta-aika<sup>c</sup> (n2<sup>d</sup>)</b>	<b>Rokotteen teho % (95 %-n CI)</b>
5–11-vuotiaat lapset	3 0,322 (1 273)	16 0,159 (637)	90,7 (67,7; 98,3)

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

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

- N = Osallistujien lukumäärä ryhmässä.
- n1 = Päätetapahtuman määritelmän saavuttaneiden osallistujien lukumäärä.
- Kokonaisseuranta-aika 1 000 henkilövuotena kyseisen päätetapahtuman suhteen kaikilla osallistujilla, joilla oli mahdollisuus saavuttaa päätetapahtuma. COVID-19-tapausten keräysjakso alkoi 7 vuorokauden kuluttua annoksen 2 saamisesta ja päättyi seurantajakson loppuun.
- n2 = Osallistujien määrä, joilla oli mahdollisuus saavuttaa päätetapahtuma.

Etukäteen määritetyn hypoteesin mukainen tehoanalyysi suoritettiin sokkoutetun lumelääkekontrolloidun seurantajakson aikana ilmenneillä uusilla varmistetuilla COVID-19-tapauksilla, jolloin tehopopulaation seuranta-aika oli enintään 6 kuukautta 2. annoksen jälkeen.

Tutkimuksen 3 tehoanalyysissä 5–11-vuotiailla lapsilla, joilla ei ollut todisteita aikaisemmasta infektiosta, 2 703 rokotetun osallistujan joukossa esiintyi 10 tapausta ja 1 348 lumerokotteen saaneen joukossa esiintyi 42 tapausta. Tehon piste-estimaatti on 88,2 % (95 %-n luottamusväli 76,2; 94,7) aikana, jolloin deltavariantti oli vallitseva viruskanta. Niillä osallistujilla, joilla joko oli tai ei ollut todisteita aikaisemmasta infektiosta, 3 018 rokotetun osallistujan joukossa esiintyi 12 tapausta ja 1 511 lumerokotteen saaneen joukossa esiintyi 42 tapausta. Tehon piste-estimaatti on 85,7 % (95 %-n luottamusväli 72,4; 93,2).

Tutkimuksessa 3 SARS-CoV-2:n 50 % neutraloivien titterien (NT50) analyysi tehtiin 1 kuukausi toisen annoksen jälkeen osajoukolla, johon valittiin sattumanvaraisesti osallistujia, ja se osoittautui tehokkaaksi vertailtaessa (immunobridging) tutkimuksen 3 faasiin 2/3 osallistuneiden 5–11-vuotiaiden (5-vuotiaista alle 12-vuotiaisiin) lasten immuunivasteita tutkimuksen 2 faasiin 2/3 osallistuneiden 16–25-vuotiaiden osallistujien immuunivasteisiin. Osallistujilla ei ollut serologista tai virologista todisteita aikaisemmasta SARS-CoV-2-infektiosta enintään 1 kuukausi toisen annoksen jälkeen, joten he täyttivät ennalta määritellyt vertailukelpoisuutta (immunobridging) koskevat kriteerit sekä geometristen keskiarvojen suhteen (GMR) että serovasteiden välisen eron osalta, kun serovaste määriteltiin SARS-CoV-2:n NT50-arvon  $\geq 4$ -kertaistumiseksi lähtötilanteesta (ennen 1. annosta).

5–11-vuotiaiden (5-vuotiaista alle 12-vuotiaisiin) lasten SARS-CoV-2:n NT50-arvon GMR 1 kuukausi toisen annoksen jälkeen suhteessa 16–25-vuotiaisiin nuoriin aikuisiin oli 1,04 (kaksisuuntainen 95 %-n luottamusväli: 0,93; 1,18). Niistä osallistujista, joilla ei ollut todisteita aikaisemmasta SARS-CoV-2-infektiosta enintään 1 kuukausi toisen annoksen jälkeen, 5–11-vuotiaista lapsista 99,2 %:lla ja 16–25-vuotiaista osallistujista 99,2 %:lla todettiin serovaste 1 kuukausi toisen annoksen saamisen jälkeen.

Kahden ikäryhmän (lapset – nuoret aikuiset) välinen ero serovasteen saaneiden osallistujien osuudessa oli 0,0 % (kaksitahoinen 95 %:n luottamusväli: -2,0 %; 2,2 %). Nämä tiedot esitetään taulukossa 9.

**Taulukko 9. 50 % neutraloivan titterin geometrinen keskiarvojen suhteen ja serovasteen saaneiden osallistujien prosenttiosuuksien erojen yhteenveto – 5–11-vuotiaiden lasten (Tutkimus 3) ja 16–25-vuotiaiden osallistujien (Tutkimus 2) vertailu – osallistujat, joilla ei ollut todisteita infektiosta enintään 1 kuukausi toisen annoksen jälkeen – immunobridging-osajoukko – Faasi 2/3 – arviointikelpoinen immunogeenisuuspopulaatio**

		COVID-19-mRNA-rokote		5–11-vuotiaat/ 16–25-vuotiaat	
		10 mikrogrammaa /annos 5–11-vuotiaat N <sup>a</sup> =264	30 mikrogrammaa /annos 16–25-vuotiaat N <sup>a</sup> =253		
	Aika- piste <sup>b</sup>	GMT <sup>c</sup> (95 %:n CI <sup>c</sup> )	GMT <sup>c</sup> (95 %:n CI <sup>c</sup> )	GMR <sup>d</sup> (95 %:n CI <sup>d</sup> )	Täytti immunobridging- tavoitteen <sup>e</sup> (K/E)
<b>Geometrinen keskiarvo, 50 % neutraloiva titteri<sup>f</sup> (GMT<sup>c</sup>)</b>	1 kk 2. annoksen jälkeen	1 197,6 (1 106,1; 1 296,6)	1 146,5 (1 045,5; 1 252,2)	1,04 (0,93; 1,18)	K
	<b>Aikapiste<sup>b</sup></b>	<b>n<sup>g</sup> (%)</b> (95% CI <sup>h</sup> )	<b>n<sup>g</sup> (%)</b> (95% CI <sup>h</sup> )	<b>Ero %<sup>i</sup></b> (95 %:n CI <sup>f</sup> )	<b>Täytti immunobridging-tavoitteen<sup>k</sup> (K/E)</b>
<b>Serovaste-prosentti (%) 50 % neutraloivalle titterille<sup>f</sup></b>	1 kk 2. annoksen jälkeen	262 (99,2) (97,3; 99,9)	251 (99,2) (97,2; 99,9)	0,0 (-2,0; 2,2)	K

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

Huomautus: Analyysiin sisällyttiin osallistujat, joilla ei ollut serologisia tai virologisia todisteita (enintään 1 kuukausi toisen annoksen jälkeen otettu verinäyte) aiemmasta SARS-CoV-2-infektiosta (eli negatiivinen N-proteiiniin sitoutuva vasta-aine [seerumi] 1. annoksen käynnillä ja 1 kuukausi toisen annoksen jälkeen, eikä NAAT-testillä [nenänielunäyte] todettua SARS-CoV-2-infektiota) 1. ja 2. annoksen käynneillä ja jotka saivat negatiivisen tuloksen NAAT-testistä (nenänielunäyte) kaikilla aikataulun ulkopuolisilla käynneillä enintään 1 kuukausi toisen annoksen jälkeen.

Huomautus: Serovaste määriteltiin NT50-arvon  $\geq 4$ -kertaistumiseksi lähtötilanteesta (ennen 1. annosta). Jos lähtötilanteen arvo jäi LLOQ:n alapuolelle, rokotteen jälkeen tehdyssä mittauksessa saatu tulos  $\geq 4 \times$  LLOQ määriteltiin serovasteeksi.

- N = Osallistujien lukumäärä, joilta oli saatavilla päteviä ja varmoja määrittelytuloksia ennen rokotetta ja 1 kuukauden kohdalla toisen annoksen jälkeen. Näitä arvoja käytettiin nimittäjinä serovasteita koskevissa prosenttiosuuslaskuissa.
- Tutkimussuunnitelmassa määritelty ajankohta verinäytteen ottamiselle.
- GMT-arvot ja kaksisuuntaiset 95 %:n luottamusvälit laskettiin korottamalla potenssiin titterien logaritmikeskiarvot ja vastaavat luottamusvälit (perustuu Studentin t-jakaumaan). LLOQ:n alapuolelle jäävien määrittelytulosten arvoksi määritettiin  $0,5 \times$  LLOQ.
- GMR-arvot ja kaksisuuntaiset 95 %:n luottamusvälit laskettiin korottamalla potenssiin määrittelytulosten logaritmien titterit (5–11-vuotiaat – 16–25-vuotiaat) ja vastaavat luottamusvälit (perustuu Studentin t-jakaumaan).
- GMT:in perustuva vertailukelpoisuus (immunobridging) todettiin, jos GMR:n kaksisuuntaisen 97,5 %:n luottamusvälin alaraja oli  $> 0,67$  ja GMR:n piste-estimaatti oli  $\geq 0,80$ .
- SARS-CoV-2:n NT50 määritettiin SARS-CoV-2-viruksen mNeonGreen-mikroneutralisaatiomäärityksellä. Määrityksessä käytetään USA\_WA1/2020-kannasta johdettua fluoresoivaa raportioijavirusta, ja viruksen

neutralisaatio luetaan Vero-soluista muodostuvasta yksisolukerroksesta. Näytteen NT50 määritetään resiprookkiseksi seerumilaimennokseksi, jossa 50 % viruksista on neutraloitu.

- g. n = Niiden osallistujien lukumäärä, joilla todettiin NT50:n perustuva serovaste 1 kuukausi 2. annoksen jälkeen.
- h. Eksakti kaksisuuntainen luottamusväli, joka perustuu Clopper-Pearsonin menetelmään.
- i. Suhteellisten osuuksien ero, joka ilmaistaan prosenttilukuna (5–11-vuotiaat – 16–25-vuotiaat).
- j. Kaksisuuntainen luottamusväli, joka perustuu Miettisen ja Nurmisen menetelmällä lasketulle suhteellisten osuuksien erolle, ilmaistaan prosenttilukuna.
- k. Serovasteiden prosenttiosuuksiin perustuva vertailukelpoisuus (immunobridging) todettiin, jos serovasteiden eron kaksisuuntaisen 95 %:n luottamusvälin alaraja on suurempi kuin -10,0 %.

*Immunogeenisuus 5–11-vuotiailla (5-vuotiaista alle 12-vuotiaisiin) lapsilla – tehosteannoksen jälkeen*  
Comirnaty-tehosteannos annettiin satunnaisesti valituille 401 tutkittavalle tutkimuksessa 3. Tehosteannoksen teho 5–11-vuotiailla päätettiin immunogeenisuuden perusteella. Immunogeenisuutta arvioitiin NT50-arvolla suhteessa SARS-CoV-2-vertailukantaan (USA\_WA1/2020). Analyysissa, jossa 1 kuukausi tehosteannoksen jälkeen saatua NT50-arvoa verrattiin ennen tehosteannosta saatuun NT50-arvoon, todettiin GMT:n merkittävää nousua 5–11-vuotiailla tutkittavilla, joilla ei ollut serologisia tai virologisia todisteita aikaisemmasta SARS-CoV-2-infektiosta enintään 1 kuukausi 2. annoksen ja tehosteannoksen jälkeen. Analyysin yhteenveto esitetään taulukossa 10.

**Taulukko 10: Geometrinen keskititterien yhteenveto – NT50 – osallistujat, joilla ei ollut todisteita infektiosta – faasi 2/3 – immunogeenisuusryhmä – 5–11-vuotiaat – arviointikelpoinen immunogeenisuuspopulaatio**

	Aikapiste <sup>a</sup>		
	1 kuukausi tehosteannoksen jälkeen (n <sup>b</sup> =67)	1 kuukausi 2. annoksen jälkeen (n <sup>b</sup> =96)	1 kuukausi tehosteannoksen jälkeen/ 1 kuukausi 2. annoksen jälkeen
Määrittäminen	GMT <sup>c</sup> (95 %:n CI <sup>c</sup> )	GMT <sup>c</sup> (95 %:n CI <sup>c</sup> )	GMR <sup>d</sup> (95 %:n CI <sup>d</sup> )
SARS-CoV-2-neutralointimääritys - NT50 (titteri)	2 720,9 (2 280,1; 3 247,0)	1 253,9 (1 116,0; 1 408,9)	2,17 (1,76; 2,68)

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

- a. Tutkimussuunnitelmassa määritelty ajankohta verinäytteen ottamiselle.
- b. n = Niiden osallistujien lukumäärä, joilla todettiin kyseisessä määrittäyksessä serovaste tietyn annoksen / näytteenottoajankohdan kohdalla.
- c. GMT-arvot ja kaksisuuntaiset 95 %:n luottamusvälit laskettiin korottamalla potenssiin titterien logaritmikeskiarvot ja vastaavat luottamusvälit (perustuu Studentin t-jakaumaan). LLOQ:n alapuolelle jäävien määrittäytulosten arvoksi määritettiin 0,5 × LLOQ.
- d. GMT-arvot ja kaksisuuntaiset 95 %:n luottamusvälit laskettiin korottamalla potenssiin titterien logaritmien keskierot (1 kuukausi tehosteannoksen jälkeen miinus 1 kuukausi 2. annoksen jälkeen) ja vastaavat luottamusvälit (perustuu Studentin t-jakaumaan).

### Pediatriset potilaat

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

## **5.2 Farmakokinetiikka**

Ei oleellinen.

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

#### Yleinen toksisuus

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

#### Genotoksisuus/karsinogeenisuus

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

#### Lisääntymistoksisuus

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

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

((4-hydroksibutyryyli)atsanediyyli)di(heksaani-6,1-diiyyli)di(2-heksyyliidekanoaatti) (ALC-0315)

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

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

Kolesteroli

Trometamoli

Trometamolihydrokloridi

Sakkarooosi

Injektionesteisiin käytettävä vesi

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

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

### 6.3 Kesto aika

Avaamaton injektio pullo:

Pakastettu injektio pullo

2 vuotta säilytettynä lämpötilassa –90... –60 °C.

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

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

#### Sulatettu injektiopullo

10 viikkoa, kun säilytetään ja kuljetetaan lämpötilassa  $2-8\text{ °C}$  2 vuoden kestoajan sisällä.

- Kun valmiste siirretään säilytettäväksi lämpötilassa  $2-8\text{ °C}$ , päivitetty viimeinen käyttöpäivä on kirjoitettava ulkopakkaukseen ja rokote käytettävä tai hävitettävä tähän päivitettyyn viimeiseen käyttöpäivään mennessä. Alkuperäinen viimeinen käyttöpäivä on yliviivattava.
- Jos rokote vastaanotetaan lämpötilassa  $2-8\text{ °C}$ , se on säilytettävä lämpötilassa  $2-8\text{ °C}$ . Tarkista, että ulkopakkaukseen on päivitetty viimeinen käyttöpäivä, jonka tulee olla jääkaapissa säilyttämisen viimeinen käyttöpäivä, ja että alkuperäinen viimeinen käyttöpäivä on yliviivattu.

Ennen käyttöä avaamatonta injektiopulloa voi säilyttää enintään 12 tuntia lämpötilassa  $8-30\text{ °C}$ .

Sulatettuja injektiopulloja voi käsitellä huoneenvalossa.

#### **Sulatuksen jälkeen rokotetta ei saa pakastaa uudelleen.**

#### Lämpötilapoikkeaman käsittely jääkaapissa säilyttämisen aikana

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

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

#### Laimennettu lääkevalmiste

Kemiallisen ja fysikaalisen käytönaikaisen säilyvyyden on osoitettu olevan 12 tuntia lämpötilassa  $2-30\text{ °C}$  sen jälkeen, kun valmiste on laimennettu  $9\text{ mg/ml}$  ( $0,9\%$ ) natriumkloridi-injektionesteellä, mukaan lukien enintään 6 tunnin pituinen kuljetusaika. Mikrobiologiselta kannalta valmiste on käytettävä välittömästi, ellei laimennusmenetelmä sulje pois mikrobikontaminaation mahdollisuutta. Jos sitä ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

## **6.4 Säilytys**

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

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

Sulatetun ja laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

1,3 ml konsentraattia, dispersiota varten, 2 ml:n läpinäkyvä moniannosinjektiopullo (tyypin I lasia), jossa on tulppa (synteettistä bromobutyylimuovia) ja muovinen oranssi napsautuskorkki sekä alumiinitiviste. Yksi injektiopullo sisältää 10 annosta, ks. kohta 6.6.

Pakkauskoot: 10 injektiopulloa tai 195 injektiopulloa

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

### Käsittelyohjeet ennen käyttöä

Terveydenhuollon ammattilaisen on valmistettava Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 aseptisellä tekniikalla, jotta valmistetun dispersion steriiliys voidaan varmistaa.

- Tarkista, että injektiopullossa on **muovinen oranssi korkki** ja valmisteen nimi on **Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogrammaa)/annos injektiokonsentraatti, dispersiota varten** (5–11-vuotiaat lapset).
- Jos injektiopullossa on toisen valmisteen nimi etiketissä, katso kyseisen lääkemuodon valmisteyhteenvettoa.
- Jos injektiopullo säilytetään pakastettuna, se on sulatettava ennen käyttöä. Pakastetut injektiopullot on siirrettävä sulamaan tilaan, jonka lämpötila on 2–8 °C; 10 injektiopullon pakkauksen sulamiseen voi kulua 4 tuntia. Varmista ennen käyttöä, että injektiopullot ovat täysin sulaneita.
- Kun siirrät injektiopullot säilytykseen lämpötilaan 2-8 °C, päivitä kotelossa oleva viimeinen käyttöpäivämäärä.
- Avaamattomia injektiopulloja voi **säilyttää 10 viikkoa lämpötilassa 2-8 °C**, jos pakkaukseen painettu viimeinen käyttöpäivämäärä (EXP) ei ylity.
- Yksittäisiä pakastettuja injektiopulloja voi vaihtoehtoisesti sulattaa 30 minuutin ajan enintään 30 °C:n lämpötilassa.
- Ennen käyttöä avaamatonta injektiopulloa voidaan säilyttää korkeintaan 12 tuntia enintään 30 °C:n lämpötilassa. Sulatettuja injektiopulloja voi käsitellä huoneenvalossa.

### Laimennus

- Anna sulatetun injektiopullon lämmitä huoneenlämpöiseksi, ja kääntele sitä varovasti 10 kertaa ennen laimentamista. Ei saa ravistaa.
- Ennen laimennusta sulatettu dispersio voi sisältää valkoisia tai vaaleita läpinäkymättömiä hajanaisia hiukkasia.
- Sulatettu rokote on laimennettava alkuperäisessä injektiopullossa **1,3 ml:lla natriumkloridia 9 mg/ml (0,9 %) -injektionesteellä, liuosta varten**, käyttämällä 21 gaugen tai ohuempaa neulaa ja aseptisiä tekniikoita.
- Injektiopullon paine on tasattava, ennen kuin neula poistetaan injektiopullosta, vetämällä 1,3 ml ilmaa tyhjään laimennusruiskuun.
- Laimennettua dispersiota on käännettävä varovasti ylösalaisin 10 kertaa. Ei saa ravistaa.
- Laimennetun rokotteen pitäisi olla valkoista tai vaaleaa dispersiota, jossa ei näy hiukkasia. Älä käytä laimennettua rokotetta, jos siinä näkyy hiukkasia tai värimuutoksia.
- Laimennettua rokotetta sisältäviin injektiopulloihin on merkittävä asianmukainen **hävityspäivämäärä ja -kellonaika**.
- **Laimennuksen jälkeen** säilytä lämpötilassa 2-30 °C ja käytä **12 tunnin** kuluessa.
- Laimennettua dispersiota ei saa pakastaa eikä ravistaa. Jos laimennettua dispersiota säilytetään jääkaapissa, sen on annettava lämmitä huoneenlämpöiseksi ennen käyttöä.

### 0,2 ml:n annosten valmisteleminen

- Laimennuksen jälkeen injektiopullo sisältää 2,6 ml rokotetta, josta voidaan vetää kymmenen 0,2 ml:n annosta.
- Puhdista injektiopullon tulppa kertakäyttöisellä antiseptisellä vanulapulla noudattaen aseptistä tekniikkaa.
- Vedä ruiskuun 0,2 ml 5–11-vuotiaille lapsille tarkoitettua Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -valmistetta.  
Jotta yhdestä injektiopullosta saataisiin vedettyä kymmenen annosta, on **käytettävä pienen kuolleiden tilavuuden ruiskuja ja/tai neuloja**. Ruisku- ja neulayhdistelmän kuollut tilavuus ei saa olla yli 35 mikrolitraa. Jos käytetään vakioruiskuja ja -neuloja, liuosta ei ehkä ole riittävästi, jotta yhdestä injektiopullosta voitaisiin vetää kymmenes annos.
- Jokaisessa annoksessa on oltava 0,2 ml rokotetta.
- Jos injektiopullossa jäljellä olevasta määrästä ei voida saada täyttä 0,2 ml:n annosta, hävitä injektiopullo ja mahdollinen yli jäänyt määrä.
- Hävitä käyttämätön rokote 12 tunnin sisällä laimennuksesta.



### Hävittäminen

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

### **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/20/1528/011  
EU/1/20/1528/012

### **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

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

### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

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

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

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogrammaa)/annos injektioneste, dispersio  
COVID-19-mRNA-rokote

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

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

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

Yksi annos (0,3 ml) sisältää 5 mikrogrammaa totsinaameraania ja 5 mikrogrammaa famtotsinaameraania, COVID-19-mRNA-rokotetta (nukleosidimuokattu, pakattuna lipidinanopartikkeleihin).

Totsinaameraani on yksijuosteinen lähetti-RNA (mRNA), jossa on päätelty 5'-pää. Lähetti-RNA on tuotettu käyttämällä solutonta *in vitro* -transkriptiota vastaavista DNA-templaateista, jotka koodaavat SARS-CoV-2-viruksen (Original) piikkiproteiinia (S). Famtotsinaameraani on yksijuosteinen lähetti-RNA (mRNA), jossa on päätelty 5'-pää. Lähetti-RNA on tuotettu käyttämällä solutonta *in vitro* -transkriptiota vastaavista DNA-templaateista, jotka koodaavat SARS-CoV-2-viruksen (Omicron BA.4-5) piikkiproteiinia (S).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, dispersio.

Rokote on väritön tai hieman opalisoiva pakastettu dispersio (pH: 6,9–7,9).

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogrammaa)/annos injektioneste, dispersio, on tarkoitettu 5–11-vuotiaiden lasten aktiiviseen immunisaatioon SARS-CoV-2-viruksen aiheuttamaa COVID-19:ää vastaan.

Tätä rokotetta on käytettävä viranomaisten suositusten mukaisesti.

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

#### 5–11-vuotiaat lapset (ts. 5-vuotiaista alle 12-vuotiaisiin)

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 injektoidaan lihakseen yksittäisenä 0,3 ml:n annoksena 5–11-vuotiaille lapsille aikaisemmasta COVID-19-rokotusstatuksesta riippumatta (ks. kohdat 4.4 ja 5.1)

Jos henkilö on aikaisemmin saanut COVID-19-rokotuksen, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5

annetaan vähintään 3 kuukautta viimeisimmän COVID-19-rokotuksen jälkeen.

#### Vaikeasti immuunipuutteiset, vähintään 5-vuotiaat henkilöt

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

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogrammaa)/annos -rokotetta saa käyttää ainoastaan 5–11-vuotiaille lapsille.

#### Pediatriiset potilaat

Valmisteesta on olemassa pediatria annosmuotoja, jotka on tarkoitettu 6 kuukauden – 4 vuoden ikäisille lapsille. Katso lisätietoja muiden annosmuotojen valmisteyhteenvedosta.

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

#### Antotapa

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogrammaa)/annos injektioneste, dispersio, annetaan lihakseen (ks. kohta 6.6). Ei saa laimentaa ennen käyttöä.

Suosittelut antokohta on hartialihäs.

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

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

Ks. kohdasta 4.4 tehtävät varotoimet ennen rokotteiden antamista.

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

#### Kerta-annosinjektiopullot

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -kerta-annosinjektiopullo sisältää yhden 0,3 ml:n annoksen rokotetta.

- Vedä yksi 0,3 ml:n Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -annos.
- Hävitä injektiopullo ja mahdollinen yli jäänyt määrä.
- Älä yhdistä eri injektiopulloista yli jäänyttä rokotetta keskenään.

#### Moniannosinjektiopullot

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -moniannosinjektiopullot sisältävät kuusi 0,3 ml:n annosta rokotetta. Jotta yhdestä injektiopullosta saataisiin vedettyä 6 annosta, on käytettävä pienen kuolleen tilavuuden ruiskuja ja/tai neuloja. Ruisku- ja neulayhdistelmän kuollut tilavuus ei saa olla yli 35 mikrolitraa. Jos käytetään vakioruiskuja ja -neuloja, liuosta ei ehkä ole riittävästi, jotta yhdestä injektiopullosta voitaisiin vetää kuudes annos. Ruiskun ja neulan tyypistä riippumatta:

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

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### Jäljitettävyys

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

### Yleisiä suosituksia

#### Yliherkkyys ja anafylaksia

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

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

#### Sydänlihastulehdus ja sydänpussitulehdus

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

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

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

#### Ahdistukseen liittyvät reaktiot

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

#### Samanaikainen sairaus

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

#### Trombosytopenia ja hyytymishäiriöt

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

#### Immuunipuutteiset henkilöt

Rokotteen tehoa ja turvallisuutta ei ole arvioitu immuunipuutteisilla henkilöillä, kuten immunosuppressiohoitoa saavilla. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -rokotteen teho voi olla heikompi immuunipuutteisilla yksilöillä.

#### Suojan kesto

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

#### Rokotteen tehon rajoitukset

Kuten kaikkien rokotteiden kohdalla, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -rokote ei ehkä suojaa kaikkia rokotteen saajia. Rokotetut eivät ehkä ole täysin suojattuja ennen kuin 7 vuorokautta rokotuksen jälkeen.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Samanaikaista Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -rokotteen antoa muiden rokotteiden kanssa ei ole tutkittu.

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Raskaus

Tietoja Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -rokotteen käytöstä raskauden aikana ei ole vielä saatavilla.

Suuri määrä havainnointitietoa naisista, jotka saivat ensimmäisen käyttöön hyväksytyyn Comirnaty-rokotteen raskauden toisella tai kolmannella raskauskolmanneksella, ei ole kuitenkaan osoittanut raskauden lopputuloksiin liittyvien haitallisten vaikutusten lisääntymistä. Vaikka tiedot raskaustuloksista ensimmäisen kolmanneksen aikana saadun rokotuksen jälkeen ovat niukkoja, suurentunutta keskenmenoriskiä ei ole havaittu. Eläinkokeet eivät osoita suoria tai epäsuoria haitallisia vaikutuksia raskauteen, alkio-/sikiökehitykseen, synnytykseen tai syntymänjälkeisen kehitykseen (ks. kohta 5.3). Muita rokotevariantteja koskevan saatavilla olevan tiedon perusteella Comirnaty Original/Omicron BA.4-5-rokotetta voi käyttää raskauden aikana.

##### Imetys

Tietoja Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -rokotteen käytöstä imetyksen aikana ei ole vielä saatavilla.

Ei ole kuitenkaan odotettavissa vaikutuksia vastasyntyneisiin tai imeväisiin, sillä rokotteen systeeminen altistus rintaruokkivalle naiselle on merkityksetön. Havainnointitiedot ensimmäisen käyttöön hyväksytyyn Comirnaty-rokotuksen saamisen jälkeen imettäneistä naisista eivät ole osoittaneet vastasyntyneisiin/imeväisiin kohdistuvaa haittavaikutusten riskiä. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -rokotetta voi käyttää rintaruokinnan aikana.

##### Hedelmällisyys

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

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -valmisteella ei ole haitallista vaikutusta tai on vain vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Jotkin kohdassa 4.8 mainituista vaikutuksista voivat kuitenkin väliaikaisesti vaikuttaa ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

##### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -valmisteen turvallisuus pääteltiin Comirnaty-rokotteita ja Omicronia vastaan mukautettuja rokotteita koskevien turvallisuustietojen perusteella.

##### Comirnaty

*5–11-vuotiaat (ts. 5-vuotiaista alle 12-vuotiaisiin) lapset – 2 annoksen jälkeen*

Tutkimuksessa 3 yhteensä 3 109 5–11-vuotiaista lasta sai vähintään yhden ensimmäisen käyttöön hyväksytyyn Comirnaty 10 mikrogrammaa -rokoteannoksen ja yhteensä 1 538 5–11-vuotiaista lasta sai lumerokotteen. Tutkimuksen 3 analyysihetkellä, kun tiedonkeruun määräpäivä oli 20. toukokuuta 2022, yhteensä 2 206:ta (1 481 Comirnaty 10 mikrogrammaa -valmistetta saanutta ja 725 lumerokotteen saanutta) lasta oli seurattu vähintään 4 kuukautta toisen annoksen saamisen jälkeen

lumelääkekontrolloidun sokkoutetun seurantajakson aikana. Tutkimukseen 3 kuuluva turvallisuuden arviointi on käynnissä.

Comirnaty-valmisteen yleinen turvallisuusprofiili 5–11-vuotiailla osallistujilla oli samankaltainen kuin vähintään 16-vuotiailla osallistujilla. Yleisimmät haittavaikutukset kaksi annosta saaneilla 5–11-vuotiailla lapsilla olivat injektiokohdan kipu (> 80 %), väsymys (> 50 %), päänsärky (> 30 %), injektiokohdan punoitus ja turvotus ( $\geq$  20 %), lihaskipu, vilunväristykset ja ripuli (> 10 %).

#### *5–11-vuotiaat (5-vuotiaista alle 12-vuotiaisiin) lapset – tehosteannoksen jälkeen*

Tutkimuksen 3 alaryhmässä yhteensä 401 iältään 5–11-vuotiaasta lasta sai Comirnaty 10 mikrog -tehosteannoksen vähintään 5 kuukautta (vaihteluväli 5–9 kuukautta) perussarjan saamisen jälkeen. Tutkimuksen 3 faasien 2/3 alaryhmän analyysi perustuu tiedonkeruun katkaisupäivään, 22. maaliskuuta 2022 mennessä kerättyihin tietoihin (seuranta-ajan mediaani 1,3 kuukautta).

Tehosteannoksen yleinen turvallisuusprofiili vastasi perussarjan jälkeen havaittua turvallisuusprofiilia. 5–11-vuotiaiden lasten yleisimmät haittavaikutukset olivat injektiokohdan kipu (> 70 %), väsymys (> 40 %), päänsärky (> 30 %), lihaskipu, vilunväristykset, injektiokohdan punoitus ja turvotus (> 10 %).

#### *12–15-vuotiaat nuoret – 2 annoksen jälkeen*

Tutkimuksen 2 pitkän aikavälin turvallisuusseurannan analyysiin sisältyneistä nuorista 2 260 (1 131 Comirnaty -ryhmässä ja 1 129 lumeryhmässä) oli 12–15-vuotiaita. Näistä nuorista 1 559:ää (786:ta Comirnaty-ryhmässä ja 773:a lumeryhmässä) on seurattu vähintään 4 kuukauden ajan toisen annoksen jälkeen.

Comirnaty-valmisteen yleinen turvallisuusprofiili 12–15-vuotiailla nuorilla oli samankaltainen kuin vähintään 16-vuotiailla osallistujilla. 12–15-vuotiaiden, 2 annosta saaneiden nuorten yleisimpiä haittavaikutuksia olivat injektiokohdan kipu (> 90 %), väsymys ja päänsärky (> 70 %), lihaskipu ja vilunväristykset (> 40 %), nivelsärky ja kuume (> 20 %).

#### *Vähintään 16-vuotiaat osallistujat – 2 annoksen jälkeen*

Tutkimuksessa 2 yhteensä 22 026 vähintään 16-vuotiaasta koehenkilöä sai ainakin yhden Comirnaty 30 mikrogrammaa -annoksen ja yhteensä 22 021 vähintään 16-vuotiaasta koehenkilöä sai lumerokotteen (mukaan lukien rokotusryhmän 138 ja lumerokoteryhmän 145 nuorta 16- ja 17-vuotiaista). Yhteensä 20 519 vähintään 16-vuotiaasta koehenkilöä sai kaksi Comirnaty-annosta.

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

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

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

#### *Vähintään 12-vuotiaat tutkittavat – tehosteannoksen jälkeen*

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

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

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

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

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

#### *Omikronia vastaan mukautettu Comirnaty*

*5–11-vuotiaat lapset (ts. 5-vuotiaista alle 12-vuotiaisiin) – tehosteannoksen jälkeen (neljäs annos)*

Tutkimuksen 6 (faasi 3) alaryhmässä 113 5–11-vuotiaasta osallistujaa, jotka olivat saaneet 3 Comirnaty-annosta, saivat Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogrammaa) -tehosteen (neljännen annoksen) 2,6–8,5 kuukautta kolmannen annoksen jälkeen. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -tehosteannoksen (neljännen annoksen) saaneiden osallistujien mediaaniseuranta-aika oli vähintään 1,6 kuukautta.

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5-tehosteen (neljäs annos) yleinen turvallisuusprofiili vastasi kolmen annoksen jälkeen havaittua turvallisuusprofiilia. Yleisimmät haittavaikutukset 5–11-vuotiailla osallistujilla olivat pistoskohdan kipu ( $> 60\%$ ), väsymys ( $> 40\%$ ), päänsärky ( $> 20\%$ ) ja lihaskipu ( $> 10\%$ ).

*Vähintään 12-vuotiaat osallistujat –Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -tehosteannoksen jälkeen (neljäs annos)*

Tutkimuksen 5 (faasi 2/3) alaryhmässä 107 12–17-vuotiaasta osallistujaa, 313 18–55-vuotiaasta tutkittavaa ja 306 vähintään 56-vuotiaasta tutkittavaa, jotka olivat saaneet 3 Comirnaty-annosta, saivat Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 mikrogrammaa) -tehosteen 5,4–16,9 kuukautta kolmannen annoksen jälkeen. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -tehosteannoksen (neljännen annoksen) saaneiden osallistujien mediaaniseuranta-aika oli vähintään 1,5 kuukautta.

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5-tehosteen (neljäs annos) yleinen turvallisuusprofiili vastasi kolmen annoksen jälkeen havaittua turvallisuusprofiilia. Yleisimmät haittavaikutukset vähintään

12-vuotiailla osallistujilla olivat pistoskohdan kipu (> 60 %), väsymys (> 50 %), päänsärky (> 40 %), lihaskipu (> 20 %), vilunväreet (> 10 %) ja nivelkipu (> 10 %).

**Taulukko vähintään 5-vuotiailla esiintyneistä haittavaikutuksista Comirnaty ja Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -valmisteen kliinisten tutkimusten ja Comirnaty-valmisteen myyntiintulon jälkeisen kokemuksen perusteella**

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

**Taulukko 1. Vähintään 5-vuotiailla esiintyneet haittavaikutukset Comirnaty- ja Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -valmisteen kliinisissä tutkimuksissa ja Comirnaty-valmisteen myyntiintulon jälkeisessä kokemuksessa**

Elinjärjestelmä-luokka	Esiintymistiheys	Haittavaikutus
Veri ja imukudos	Yleinen	Lymfadenopatia <sup>a</sup>
Immuuni-järjestelmä	Melko harvinainen	Yliherkkyysoireet (esim. ihottuma, kutina, nokkosihottuma <sup>b</sup> , angioödeema <sup>b</sup> )
	Tuntematon	Anafylaksia
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Melko harvinainen	Ruokahalun heikentyminen
Psyykkiset häiriöt	Melko harvinainen	Unettomuus
Hermosto	Hyvin yleinen	Päänsärky
	Melko harvinainen	Heitehuimaus <sup>d</sup> ; letargia
	Harvinainen	Akuutti perifeerinen kasvohalvaus <sup>c</sup>
	Tuntematon	Parestesia <sup>d</sup> ; hypestesia <sup>d</sup>
Sydän	Hyvin harvinainen	Sydänlihastulehdus <sup>d</sup> ; sydänpussitulehdus <sup>d</sup>
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Ripuli <sup>d</sup>
	Yleinen	Pahoinvointi, oksentelu <sup>d</sup>
Iho ja ihonalainen kudos	Melko harvinainen	Liikahikoilu, yöhikoilu
	Tuntematon	Erythema multiforme <sup>d</sup>
Luusto, lihakset ja sidekudos	Hyvin yleinen	Nivelsärky, lihaskipu
	Melko harvinainen	Raajakipu <sup>e</sup>
Sukupuolielimet ja rinnat	Tuntematon	Runsas kuukautisvuoto <sup>i</sup>
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Kipu injektio kohdassa, väsymys, vilunväristykset, kuume <sup>f</sup> , injektio kohdan turvotus
	Yleinen	Injektio kohdan punoitus <sup>h</sup>
	Melko harvinainen	Voimattomuus, huonovointisuus, injektio kohdan kutina
	Tuntematon	Rokotetun raajan voimakas turvotus <sup>d</sup> , kasvojen turvotus <sup>g</sup>

- 5-vuotiailla ja sitä vanhemmilla tutkittavilla lymfadenopatian esiintymistiheyden raportoitiin olevan suurempi tehosteannoksen jälkeen ( $\leq 2,8\%$ ) kuin ensimmäisten rokoteannosten jälkeen ( $\leq 0,9\%$ ).
- Nokkosihottuman ja angioödeeman esiintymistiheysluokka oli harvinainen.
14. marraskuuta 2020 mennessä kliinisten tutkimusten turvallisuusseuranta-aikana akuuttia perifeeristä kasvohalvausta (eli pareesia) raportoitiin neljällä rokotetta saaneella COVID-19-mRNA-rokoteryhmässä. Kasvohalvaus alkoi päivänä 37 ensimmäisen rokoteannoksen jälkeen (rokotettu ei saanut toista annosta) ja päivinä 3, 9 ja 48 toisen annoksen jälkeen. Akuuttia perifeeristä kasvohalvausta (eli pareesia) ei raportoitu lumerokotteen saaneessa ryhmässä.
- Haittavaikutus määritetty myyntiintulon jälkeen.
- Koskee käsivartta, johon rokote annettiin.



- f. Kuumeen esiintymistiheys oli suurempi 2. annoksen kuin 1. annoksen jälkeen.
- g. Markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu kasvojen turvotusta rokotteen saaneilla henkilöillä, joille on aiemmin annettu ihonalaisia täyteaineinjektioita.
- h. Injektiokohdan punoituksen esiintymistiheys oli suurempi (hyvin yleinen) 5–11-vuotiailla lapsilla.
- i. Useimmat tapaukset eivät ole olleet vakavia, ja ne ovat olleet ohimeneviä.

#### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

##### Sydänlihastulehdus ja sydänpussitulehdus

Comirnaty-rokotuksen jälkeinen sydänlihastulehduksen riski on suurin nuorilla miehillä (ks. kohta 4.4).

Kahdessa laajassa eurooppalaisessa farmakoepidemiologisessa tutkimuksessa arvioitiin nuorten miesten suurentunutta sairastumisriskiä toisen Comirnaty-annoksen jälkeen. Yksi tutkimus osoitti, että seitsemän päivän kuluttua toisesta annoksesta 12–29-vuotiailla miehillä esiintyi noin 0,265 (95 %:n luottamusväli 0,255–0,275) sydänlihastulehdustapausta enemmän 10 000:ta henkilöä kohti kuin rokottamattomilla henkilöillä. Toinen tutkimus osoitti, että 28 päivän kuluttua toisesta annoksesta 12–29-vuotiailla miehillä esiintyi noin 0,56 (95 %:n luottamusväli 0,37–0,74) ylimääräistä sydänlihastulehdusta 10 000:ta kohti rokottamattomiin henkilöihin verrattuna.

Rajalliset tiedot viittaavat siihen, että Comirnaty-rokotteen jälkeisen sydänlihäs- ja sydänpussitulehduksen riski on alhaisempi 5–11-vuotiailla kuin 12–17 -vuotiailla.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta ja ilmoittavan eränumeron, jos se on saatavilla.

## **4.9 Yliannostus**

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

Yliannostustapauksissa suositellaan tarkkailemaan elintoimintoja ja antamaan oireenmukaista hoitoa.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

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

#### Vaikutusmekanismi

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

## Teho

### *Omikronia vastaan mukautettu Comirnaty*

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

Tutkimuksen 6 alaryhmän analyysissä 103 5–11-vuotiasta osallistujaa, jotka olivat aiemmin saaneet kahden annoksen perussarjan ja Comirnaty-tehosteannoksen, saivat Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -tehosteen (neljännen annoksen) Tulokset sisältävät immunogeenisuustiedot 5–11-vuotiaiden osallistujien vertailualaryhmästä tutkimuksessa 3, jotka saivat kolme Comirnaty-annosta. 5–11-vuotiaista osallistujista, jotka saivat neljännen Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -annoksen ja 5–11-vuotiaista osallistujista, jotka saivat kolmannen Comirnaty-annoksen, 57,3 % ja vastaavasti 58,4 % olivat SARS-CoV-2-positiivisia lähtötilanteessa.

Immuunivaste 1 kuukauden kuluttua Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -tehosteannoksen (neljännen annoksen) saamisesta sai aikaan yleisesti samanlaiset Omicron BA.4/BA.5-spesifiset neutraloivat titterit verrattuna tittereihin vertailuryhmässä, joka sai kolme Comirnaty-annosta. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 sai myös aikaan samanlaisia referenssikantaspesifisiä tittereitä vertailuryhmän tittereihin verrattuna.

Rokotteen immunogeenisuustulokset tehosteannoksen jälkeen 5–11-vuotiailla osallistujilla esitetään taulukossa 2.

**Taulukko 2. Tutkimus 6 – Geometrinen keskiarvojen suhde ja geometriset keskititterit – osallistujat, joilla oli tai ei ollut todisteita infektiosta – 5–11-vuotiaat – arviointikelpoinen immunogeenisuuspopulaatio**

SARS-CoV-2-neutralointimääritys	Näytteenot on ajankohta <sup>a</sup>	Rokoteryhmä (määrätty/satunnaistettu)				
		Tutkimus 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5) 10 mikrogrammaa Annos 4 ja 1 kuukausi annoksen 4 jälkeen		Tutkimus 3 Comirnaty 10 mikrogrammaa Annos 3 ja 1 kuukausi annoksen 3 jälkeen		Tutkimus 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5)/Comirnaty 10 mikrogrammaa
		n <sup>b</sup>	GMT <sup>c</sup> (95 % CI <sup>c</sup> )	n <sup>b</sup>	GMT <sup>c</sup> (95 % CI <sup>c</sup> )	GMR <sup>d</sup> (95 % CI <sup>d</sup> )
Omicron BA.4-5 - NT50 (titteri) <sup>e</sup>	Ennen rokotusta	102	488,3 (361,9, 658,8)	112	248,3 (187,2, 329,5)	-
	1 kuukausi	102	2 189,9 (1 742,8, 2 751,7)	113	1 393,6 (1 175,8, 1 651,7)	1,12 (0,92, 1,37)
Referenssikanta a - NT50 (titteri) <sup>e</sup>	Ennen rokotusta	102	2 904,0 (2 372,6, 3 554,5)	113	1 323,1 (1 055,7, 1 658,2)	-
	1 kuukausi	102	8 245,9 (7 108,9, 9 564,9)	113	7 235,1 (6 331,5, 8 267,8)	-

Lyhenteet: CI = luottamusväli; GMR = geometrinen keskiarvojen suhde; GMT = geometrinen keskititteri; LLOQ = alempi määrittämiss raja; LS = pienin neliösumma; N-sitoutuminen = SARS-CoV-2-nukleoproteiinin sitoutuminen; NT50 = 50 % neutraloiva titteri; SARS CoV-2 = koronavirus 2:n aiheuttama vaikea akuutti hengitystieoireyhtymä.

- Tutkimussuunnitelmassa määritelty ajankohta verinäytteen ottamiselle.
- n = Osallistujien lukumäärä, joilta oli saatavilla päteviä ja varmoja määrittämiss tuloksia valituille määrittämissille annettuna ajankohtana.
- GMT-arvot ja kaksisuuntaiset 95 %:n luottamusvälit laskettiin korottamalla potenssiin titterien logaritmikeskiarvot ja vastaavat luottamusvälit (perustuu Studentin t-jakaumaan). LLOQ:n alapuolelle jäävien määrittämiss tulosten arvoksi määritettiin  $0,5 \times \text{LLOQ}$ .
- GMT-arvot ja kaksisuuntaiset luottamusvälit laskettiin korottamalla potenssiin määrittämiss tuloksen LS-keskiarvojen ja vastaavien luottamusvälien ero, perustuen analyysiin logaritmitransformoiduista analyysituloksista käyttäen lineaarista regressiomallia, jossa kovariaatteina ovat lähtötilanteen logaritmitransformoidut neutraloivat titterit, lähtötilanteen jälkeinen infektiostatus, ja rokoteryhmä.
- SARS-CoV-2 NT50 määritettiin käyttämällä validoitua 384-kuoppaista määrittämiss alustaa (alkuperäinen kanta [USA WA1/2020, eristetty tammikuussa 2020] ja Omicron B.1.1.529 -alavariantti BA.4/BA.5).

*Immunogeenisuus vähintään 12-vuotiailla osallistujilla – tehosteannoksen (neljännen annoksen) jälkeen*

Tutkimuksen 5 alaryhmän analyysissä 105 12–17-vuotiaasta osallistujaa, 297 18–55 vuotiaasta osallistujaa, ja 286 vähintään 56-vuotiaasta osallistujaa, jotka olivat aiemmin saaneet kahden annoksen Comirnaty-perussarjan ja tehosteannoksen, saivat Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -tehosteen (neljännen annoksen). 12–17 vuotiaista osallistujista 75,2 %, 18–55 vuotiaista osallistujista 71,7 %, ja vähintään 56-vuotiaista osallistujista 61,5 % oli lähtötilanteessa SARS-CoV-2-positiivisia.

Analyysit, jotka perustuivat 50 % Omicron BA.4-5:stä ja referenssikannasta neutraloivien vasta-ainetitterien (NT50) arviointiin vähintään 56-vuotiailla osallistujilla, jotka saivat Original/Omicron BA.4-5 -tehosteen (neljännen annoksen) tutkimuksessa 5, verrattuna osallistujien alaryhmään tutkimuksesta 4, jotka saivat Comirnaty-tehosteen (neljännen annoksen), osoittivat Comirnaty Original/Omicron BA.4-5:n paremmuuden (superiority) geometrinen keskiarvojen suhteen (GMR) osalta suhteessa Comirnaty-valmisteseen, ja samanveroisuuden perustuen eroihin serovasteprosenteissa anti-Omicron BA.4-5 -vasteen osalta, ja samanveroisuuden referenssikantaa vastaan muodostuneen immuunivasteen osalta, GMR:n perusteella (taulukko 3).

NT-50-analyysit Omicron BA.4/BA.5:tä vastaan 18–55-vuotiailla osallistujilla, verrattuna vähintään 56-vuotiaisiin osallistujiin, jotka saivat Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -tehosteen (neljäs annos) tutkimuksessa 5, osoittivat samanveroisuuden anti-Omicron BA.4-5 -vasteen suhteen 18–55-vuotiailla, verrattuna vähintään 56-vuotiaisiin osallistujiin, sekä geometrinen keskiarvojen suhteen (GMR) että serovasteprosenttien erojen suhteen (taulukko 3).

Tutkimuksessa arvioitiin myös anti-Omicron BA.4-5 SARS-CoV-2-vasteen ja referenssikantaa vastaan muodostuneen vasteen NT-50-taso ennen rokotusta ja 1 kuukausi rokotuksen jälkeen osallistujilla, jotka saivat tehosteen (neljäs annos) taulukko 4).

**Taulukko 3. SARS-CoV-2 GMT:t (NT50) ja ero serovasteessa prosenttiyksikköinä osallistujilla 1 kuukauden kuluttua rokotussarjasta – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tutkimuksesta 5 ja Comirnaty tutkimuksen 4 alaryhmästä – osallistujat, joilla oli tai ei ollut todisteita SARS-CoV-2 infektiosta – arviointikelpoinen immunogeenisuuspopulaatio**

SARS-CoV-2 GMT:t (NT50) 1 kuukausi rokotussarjan jälkeen								
SARS-CoV-2-neutralointimääritys	Tutkimus 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5		Tutkimuksen 4 alaryhmä Comirnaty		Ikäryhmien vertailu	Rokoteryhmien vertailu	Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 18–55- vuotiaat ≥ 56- vuotiaat	≥ 56-vuotiaat Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 /Comirnaty
	18–55-vuotiaat		Vähintään 56- vuotiaat					
	n <sup>a</sup>	GMT <sup>c</sup> (95 % CI <sup>c</sup> )	n <sup>a</sup>	GMT <sup>b</sup> (95 % CI <sup>b</sup> )	n <sup>a</sup>	GMT <sup>b</sup> (95 % CI <sup>b</sup> )	GMR <sup>c</sup> (95 % CI <sup>c</sup> )	GMR <sup>c</sup> (95 % CI <sup>c</sup> )
Omicron BA.4-5 - NT50 (titteri) <sup>d</sup>	297	4 455,9 (3 851,7, 5 154,8)	284	4 158,1 (3 554,8, 4 863,8)	282	938,9 (802,3, 1 098,8)	0,98 (0,83, 1,16) <sup>e</sup>	2,91 (2,45, 3,44) <sup>f</sup>
Referenssikanta – NT50 (titteri) <sup>d</sup>	-	-	286	16 250,1 (14 499,2, 18 212,4)	289	10 415,5 (9 366,7, 11 581,8)	-	1,38 (1,22, 1,56) <sup>g</sup>
<b>Serovasteen saaneiden osallistujien prosentiosuuksien erot 1 kuukausi rokotussarjan jälkeen</b>								

	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Tutkimuksen 4 alaryhmä Comirnaty	Ikäryhmien vertailu	Rokoteryhmien vertailu ≥ 56-vuotiaat	
	18–55-vuotiaat		Vähintään 56- vuotiaat		Vähintään 56- vuotiaat	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 18–55- vuotiaat/≥ 56	Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 /Comirnaty	
SARS-CoV-2- neutralointi- määrittäminen	N <sup>h</sup>	n <sup>i</sup> (%) (95 % CI) <sup>k</sup>	N <sup>h</sup>	n <sup>i</sup> (%) (95 % CI) <sup>k</sup>	N <sup>h</sup>	n <sup>i</sup> (%) (95 % CI) <sup>l</sup>	Ero <sup>k</sup> (95 % CI) <sup>l</sup>	
Omicron BA.4-5 - NT50 (titteri) <sup>d</sup>	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) <sup>m</sup>	26,77 (19,59, 33,95) <sup>n</sup>

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

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

- n = Osallistujien lukumäärä, joilta oli saatavilla päteviä ja varmoja määrittäytuloksia tietyssä määrittäyksissä annettuna näytteenoton ajankohtana.
- GMT-arvot ja kaksisuuntaiset 95 %:n luottamusvälit laskettiin korottamalla potenssiin titterien logaritmikeskiarvot ja vastaavat luottamusvälit (perustuu Studentin t-jakaumaan). LLOQ:n alapuolelle jäävien määrittäytulosten arvoksi määriteltiin 0,5 × LLOQ.
- GMR-arvot ja kaksisuuntaiset 95 %:n luottamusvälit laskettiin korottamalla potenssiin LS-keskiarvojen ja vastaavien luottamusvälien ero, perustuen logaritmisesti muunnettujen neutraloivien titterien analyysiin, jossa käytettiin lineaarista regressiomallia, termeinä lähtötilanteen neutraloiva titteri (logaritminen asteikko) ja rokoteryhmä tai ikäryhmä.
- SARS-CoV-2 NT50 määriteltiin käyttämällä validoitua 384-kuoppaista määrittäysalustaa (alkuperäinen kanta [USA-WA1/2020, eristetty tammikuussa 2020] ja Omicron B.1.1.529 -alavariantti BA.4/BA.5).
- Samanveroisuus todetaan, jos GMR:n kaksisuuntaisen 95 %:n luottamusvälin alaraja on yli 0,67.
- Paremmuus todetaan, jos GMR:n kaksisuuntaisen 95 %:n luottamusvälin alaraja on yli 1.
- Samanveroisuus todetaan, jos GMR:n kaksisuuntaisen 95 %:n luottamusvälin alaraja on yli 0,67 ja GMR:n piste-estimaatti on ≥ 0,8.
- N = Niiden osallistujien lukumäärä, joilla on päteviä ja varmoja määrittäytuloksia tietyssä määrittäyksessä sekä ajankohtana ennen rokotusta ja annettuna näytteenoton ajankohtana. Tämä arvo on nimittäjä prosenttiosuuden laskemisessa.
- n = Niiden osallistujien lukumäärä, joilla on serovaste tietyssä määrittäyksessä annettuna näytteenoton ajankohtana.
- Eksakti kaksisuuntainen luottamusväli, joka perustuu Clopper-Pearsonin menetelmään.
- Suhteellisten osuuksien ero, joka ilmaistaan prosenttilukuna.
- Kaksisuuntainen luottamusväli, joka perustuu Miettisen ja Nurmisen menetelmällä lasketulle suhteellisten osuuksien erolle, ositettu lähtötilanteen neutraloivan titterin kategorian mukaan (< mediaani, ≥ mediaani) Lähtötilanteen neutraloivien tittereiden mediaani laskettiin perustuen yhdistettyihin tietoihin kahdessa vertailuryhmässä.
- Samanveroisuus todetaan, jos serovasteen saaneiden osallistujien prosenttiosuuksien eron kaksisuuntaisen 95 % luottamusvälin alaraja on > -10 %.
- Samanveroisuus todetaan, jos serovasteen saaneiden osallistujien prosenttiosuuksien eron kaksisuuntaisen 95 % luottamusvälin alaraja on > -5 %.

**Taulukko 4. Tittereiden geometriset keskiarvot – Tutkimuksen 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -alaryhmät –ennen tehostetta (neljäs annos) ja 1 kuukausi tehosteen jälkeen – vähintään 12-vuotiaat osallistujat – todisteita tai ei todisteita infektioista – arviointikelpoinen immunogeenisuus -populaatio**

SARS-CoV-2-neutralointi-määritys	Näytteenoton ajankohta <sup>a</sup>	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5					
		12–17-vuotiaat		18–55-vuotiaat		Vähintään 56-vuotiaat	
		n <sup>b</sup>	GMT <sup>c</sup> (95 % CI <sup>c</sup> )	n <sup>b</sup>	GMT <sup>c</sup> (95 % CI <sup>c</sup> )	n <sup>b</sup>	GMT <sup>c</sup> (95 % CI <sup>c</sup> )
Omicron BA.4-5 – NT50 (titteri) <sup>d</sup>	Ennen rokotusta	104	1 105,8 (835,1, 1 464,3)	294	569,6 (471,4, 688,2)	284	458,2 (365,2, 574,8)
	1 kuukausi	105	8 212,8 (6 807,3, 9 908,7)	297	4 455,9 (3 851,7, 5 154,8)	284	4 158,1 (3 554,8, 4 863,8)
Referenssikanta – NT50 (titteri) <sup>d</sup>	Ennen rokotusta	105	6 863,3 (5 587,8, 8 430,1)	296	4 017,3 (3 430,7, 4 704,1)	284	3 690,6 (3 082,2, 4 419,0)
	1 kuukausi	105	23 641,3 (20 473,1, 27 299,8)	296	16 323,3 (14 686,5, 18 142,6)	286	16 250,1 (14 499,2, 18 212,4)

Lyhenteet: CI = luottamusväli; GMT = geometrinen keskititteri; LLOQ = alempi määrittämiss raja; NT50 = 50 % neutraloiva titteri; SARS CoV-2 = koronavirus 2:n aiheuttama vaikea akuutti hengitystieoireyhtymä.

- Tutkimussuunnitelmassa määritelty ajankohta verinäytteen ottamiselle.
- n = Osallistujien lukumäärä, joilta oli saatavilla päteviä ja varmoja määritystuloksia valituille määrityksille annettuna ajankohtana.
- GMT-arvot ja kaksisuuntaiset 95 %:n luottamusvälit laskettiin korottamalla potenssiin titterien logaritmikeskiarvot ja vastaavat luottamusvälit (perustuu Studentin t-jakaumaan). LLOQ:n alapuolelle jäävien määritystulosten arvoksi määritettiin  $0,5 \times \text{LLOQ}$ .
- SARS-CoV-2 NT50 määritettiin käyttämällä validoitua 384-kuoppaista määritysalustaa (alkuperäinen kanta [USA-WA1/2020, eristetty tammikuussa 2020] ja Omicron B.1.1.529 -alavariantti BA.4/BA.5).

#### Comirnaty

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

#### *Teho vähintään 16-vuotiailla henkilöillä – 2 annoksen jälkeen*

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

Ensisijaisen päätetapahtuman, tehon, analyysiryhmään sisältyi 36 621 vähintään 12-vuotiasta (18 242 COVID-19-mRNA-rokoteryhmässä ja 18 379 lumerokoteryhmässä), joilla ei ollut merkkejä

aiemmasta SARS-CoV-2-infektiosta 7. päivänä toisen annoksen jälkeen. Lisäksi 134 tutkittavaa oli iältään 16–17 vuotta (66 COVID-19-mRNA-rokoteryhmässä ja 68 lumerokotteen saaneessa ryhmässä) ja 1 616 tutkittavaa vähintään 75-vuotiaita (804 COVID-19 m-RNA-rokoteryhmässä ja 812 lumerokotteen saaneessa ryhmässä).

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

Kliinisesti merkityksellisiä eroja ei rokotteen yleisessä tehossa ollut osallistujilla, joilla oli yksi tai useampi samanaikainen vaikean COVID-19:n riskiä lisäävä perussairaus (esim. astma, painoindeksi (BMI)  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, krooninen keuhkosairaus, diabetes mellitus, korkea verenpaine).

Tiedot rokotteen tehosta esitetään taulukossa 5.

**Taulukko 5. Rokotteen teho – COVID-19:n ilmeneminen vähintään 7 vuorokautta 2. annoksen jälkeen ikäryhmittäin – osallistujat, joilla ei ollut todisteita infektiosta ennen kuin 2. annoksesta oli kulunut 7 vuorokautta – arvioitavissa oleva tehopopulaatio (7 vuorokautta)**

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

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

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

a. N = Osallistujien lukumäärä ryhmässä.

b. n<sup>1</sup> = Päätetapahtuman määritelmän saavuttaneiden osallistujien lukumäärä.

c. Kokonaisseuranta-aika 1 000 henkilövuotena kyseisen päätetapahtuman suhteen kaikilla osallistujilla, joilla oli mahdollisuus saavuttaa päätetapahtuma. COVID-19-tapausten keräysjakso alkoi 7 vuorokauden kuluttua annoksen 2 saamisesta ja päättyi seurantajakson loppuun.

d. n<sup>2</sup> = Osallistujien määrä, joilla oli mahdollisuus saavuttaa päätetapahtuma.

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

COVID-19-mRNA-rokotteen teho ensimmäisen COVID-19-sairauden estämisessä vähintään 7 vuorokautta 2. annoksen jälkeen oli 94,6 % (95 %:n luottamusväli 89,6–97,6 %) verrattuna

lumerokotteeseen, kun tutkittiin vähintään 16-vuotiaita, joilla oli tai ei ollut todisteita aiemmasta SARS CoV-2-infektiosta.

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

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

Päivitetyt tiedot rokotteen tehosta esitetään taulukossa 6.

**Taulukko 6. Rokotteen teho – COVID-19:n ilmeneminen vähintään 7 vuorokautta 2. annoksen jälkeen ikäryhmittäin – osallistujat, joilla ei ollut todisteita aiemmasta SARS-CoV-2-infektiosta\* ennen kuin 2. annoksesta oli kulunut 7 vuorokautta – arvioitavissa oleva tehopopulaatio (7 vuorokautta) lumekontrolloidun seurantajakson aikana**

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

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

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

- N = Osallistujien lukumäärä ryhmässä.
- n1 = Päätetapahtuman määritelmän saavuttaneiden osallistujien lukumäärä.
- Kokonaisseuranta-aika 1 000 henkilövuotena kyseisen päätetapahtuman suhteen kaikilla osallistujilla, joilla oli mahdollisuus saavuttaa päätetapahtuma. COVID-19-tapausten keräysjakso alkoi 7 vuorokauden kuluttua annoksen 2 saamisesta ja päättyi seurantajakson loppuun.
- n2 = Osallistujien määrä, joilla oli mahdollisuus saavuttaa päätetapahtuma.
- Rokotteen tehon kaksisuuntainen 95 %:n luottamusväli (CI) määritettiin Clopper-Pearsonin menetelmällä ja on mukautettu seuranta-aikaan.
- Mukaan lukien 12–15-vuotiailla osallistujilla vahvistetut tapaukset: COVID-19-mRNA-rokoteryhmässä 0, lumeryhmässä 16.

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

Lisäksi päivitetty tehon alaryhmäanalyysit osoittivat tehon piste-estimaattien olevan samankaltaisia sukupuolesta, etnisestä ryhmästä ja maantieteellisestä sijainnista riippumatta ja osallistujilla, joilla oli samanaikaisten sairauksien ja liikalihavuuden takia suuri vaikean COVID-19:n riski.

#### *Teho vaikean COVID-19-sairauden estämisessä*

Toissijaisten tehon päätetapahtumien päivitetty tehoanalyysit tukivat oletusta, että COVID-19-mRNA-rokotteesta on hyötyä vaikean COVID-19-sairauden estämisessä.

Rokotteen teho vaikean COVID-19-sairauden estämisessä esitetään 13. maaliskuuta 2021 saakka vain osallistujista, jotka olivat tai eivät olleet sairastaneet aiemmin SARS-CoV-2-infektion (taulukko 5), sillä COVID-19-tapausten lukumäärä osallistujilla, joilla ei ollut ollut aiempaa SARS-CoV-2-infektiota, oli sama kuin osallistujilla, jotka olivat tai eivät olleet sairastaneet aiemmin SARS-CoV-2-infektion sekä COVID-19-mRNA-rokotteen saaneissa ryhmässä että lumeryhmässä.

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

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

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

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

- levossa vaikean systeemisen sairauden kliinisiä merkkejä (hengitystiheys  $\geq 30$  hengitystä minuutissa, syketiheys  $\geq 125$  lyöntiä minuutissa, happisaturaatio  $\leq 93$  % huoneilmassa merenpinnan korkeudella tai valtimoveren happiosapaineen ja sisäänhengitysilman happipitoisuuden suhde  $< 300$  mmHg)
- hengitysvajaus [määritellään suurivirtauksisen happihoidon, ei-invasiivisen ventilaation, mekaanisen ventilaation tai veren kehonulkoisen happeuttamisen (ECMO) tarpeeksi]
- todisteita sokista (systolinen verenpaine  $< 90$  mmHg, diastolinen verenpaine  $< 60$  mmHg tai vasopressorien tarve)
- merkittävä akuutti munuaisten, maksan tai hermoston toimintahäiriö
- hoito teho-osastolla
- kuolema.

a. n1 = Päätetapahtuman määritelmän saavuttaneiden osallistujien lukumäärä.

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

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

d. Teho arvioitiin 1. annoksen perusteella koko käytettävissä olevasta (modifioidusta hoitoaikeen mukaisesta) tehopopulaatiosta, johon sisältyivät kaikki vähintään yhden tutkimusrokoteannoksen saaneet satunnaistetut osallistajat.

e. Kokonaisseuranta-aika 1 000 henkilövuotena kyseisen päätetapahtuman suhteen kaikilla osallistujilla, joilla oli mahdollisuus saavuttaa päätetapahtuma. COVID-19-tapausten keräysjakso alkoi 1. annoksen saamisesta ja päättyi seurantajakson loppuun.

f. Tehon arviointi perustui arviointikelpoiseen tehopopulaatioon (7 vuorokautta), johon sisältyivät kaikki soveltuvat satunnaistetut osallistajat, jotka olivat saaneet kaikki tutkimusrokoteannokset satunnaistetusti ennalta määritetyn aikaikkunan sisällä, ja joilla ei lääkärin arvion mukaan esiintynyt muita merkittäviä poikkeamia tutkimussuunnitelmasta.



- g. Kokonaisseuranta-aika 1 000 henkilövuotena kyseisen päätetapahtuman suhteen kaikilla osallistujilla, joilla oli mahdollisuus saavuttaa päätetapahtuma. COVID-19-tapausten keräysjakso alkoi 7 vuorokauden kuluttua annoksen 2 saamisesta ja päättyi seurantajakson loppuun.

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

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

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

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

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

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

*Teho ja immunogeenisuus 5–11-vuotiailla (ts. 5-vuotiaista alle 12-vuotiaisiin) lapsilla – 2 annoksen jälkeen*

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

5–11-vuotiaiden lasten, joilla ei ollut todisteita aikaisemmasta SARS-CoV-2-infektiosta, rokotteen tehoa koskevat alustavat tulokset esitetään taulukossa 8. Osallistujilla, joilla oli todisteita aikaisemmasta SARS-CoV-2-infektiosta, ei havaittu COVID-19-tapauksia rokoteriivissä eikä lumeryhmässä.

**Taulukko 8. Rokotteen teho – COVID-19:n ilmeneminen vähintään 7 vuorokautta 2. annoksen jälkeen: Ei todisteita infektiosta ennen kuin 2. annoksesta oli kulunut 7 vuorokautta – Faasi 2/3 – 5–11-vuotiaiden lasten arvioitavissa oleva tehopopulaatio**

<b>Ensimmäisen COVID-19:n ilmeneminen vähintään 7 vuorokautta 2. annoksen jälkeen 5–11-vuotiailla lapsilla, joilla ei ollut todisteita aiemmasta SARS-CoV-2 infektiosta*</b>			
	<b>COVID-19-mRNA-rokote 10 mikrogrammaa /annos N<sup>a</sup>=1 305 tapausta n1<sup>b</sup> Seuranta-aika<sup>c</sup> (n2<sup>d</sup>)</b>	<b>Lumerokote N<sup>a</sup>=663 tapausta n1<sup>b</sup> Seuranta-aika<sup>c</sup> (n2<sup>d</sup>)</b>	<b>Rokotteen teho % (95 %-n CI)</b>
5–11-vuotiaat lapset	3 0,322 (1 273)	16 0,159 (637)	90,7 (67,7; 98,3)

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

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

- N = Osallistujien lukumäärä ryhmässä.
- n1 = Päätetapahtuman määritelmän saavuttaneiden osallistujien lukumäärä.
- Kokonaisseuranta-aika 1 000 henkilövuotena kyseisen päätetapahtuman suhteen kaikilla osallistujilla, joilla oli mahdollisuus saavuttaa päätetapahtuma. COVID-19-tapausten keräysjakso alkoi 7 vuorokauden kuluttua annoksen 2 saamisesta ja päättyi seurantajakson loppuun.
- n2 = Osallistujien määrä, joilla oli mahdollisuus saavuttaa päätetapahtuma.

Etukäteen määritetyn hypoteesin mukainen tehoanalyysi suoritettiin sokkoutetun lumelääkekontrolloidun seurantajakson aikana ilmenneillä uusilla varmistetuilla COVID-19-tapauksilla, jolloin tehopopulaation seuranta-aika oli enintään 6 kuukautta 2. annoksen jälkeen.

Tutkimuksen 3 tehoanalyysissä 5–11-vuotiailla lapsilla, joilla ei ollut todisteita aikaisemmasta infektiosta, 2 703 rokotetun osallistujan joukossa esiintyi 10 tapausta ja 1 348 lumerokotteen saaneen joukossa esiintyi 42 tapausta. Tehon piste-estimaatti on 88,2 % (95 %-n luottamusväli 76,2; 94,7) aikana, jolloin deltavariantti oli vallitseva viruskanta. Niillä osallistujilla, joilla joko oli tai ei ollut todisteita aikaisemmasta infektiosta, 3 018 rokotetun osallistujan joukossa esiintyi 12 tapausta ja 1 511 lumerokotteen saaneen joukossa esiintyi 42 tapausta. Tehon piste-estimaatti on 85,7 % (95 %-n luottamusväli 72,4; 93,2).

Tutkimuksessa 3 SARS-CoV-2:n 50 % neutraloivien titterien (NT50) analyysi tehtiin 1 kuukausi toisen annoksen jälkeen osajoukolla, johon valittiin sattumanvaraisesti osallistujia, ja se osoittautui tehokkaaksi vertailtaessa (immunobridging) tutkimuksen 3 faasiin 2/3 osallistuneiden 5–11-vuotiaiden (5-vuotiaista alle 12-vuotiaisiin) lasten immuunivasteita tutkimuksen 2 faasiin 2/3 osallistuneiden 16–25-vuotiaiden osallistujien immuunivasteisiin. Osallistujilla ei ollut serologista tai virologista todisteita aikaisemmasta SARS-CoV2-infektiosta enintään 1 kuukausi toisen annoksen jälkeen, joten he täyttivät ennalta määritellyt vertailukelpoisuutta (immunobridging) koskevat kriteerit sekä geometristen keskiarvojen suhteen (GMR) että serovasteiden välisen eron osalta, kun serovaste määriteltiin SARS-CoV-2:n NT50-arvon  $\geq 4$ -kertaistumiseksi lähtötilanteesta (ennen 1. annosta).

5–11-vuotiaiden (5-vuotiaista alle 12-vuotiaisiin) lasten SARS-CoV-2:n NT50-arvon GMR 1 kuukausi toisen annoksen jälkeen suhteessa 16–25-vuotiaisiin nuoriin aikuisiin oli 1,04 (kaksisuuntainen 95 %-n luottamusväli: 0,93; 1,18). Niistä osallistujista, joilla ei ollut todisteita aikaisemmasta SARS-CoV-2-infektiosta enintään 1 kuukausi toisen annoksen jälkeen, 5–11-vuotiaista lapsista 99,2 %:lla ja 16–

25-vuotiaista osallistujista 99,2 %:lla todettiin serovaste 1 kuukausi toisen annoksen saamisen jälkeen. Kahden ikäryhmän (lapset – nuoret aikuiset) välinen ero serovasteen saaneiden osallistujien osuudessa oli 0,0 % (kaksitahoinen 95 %:n luottamusväli: -2,0 %; 2,2 %). Nämä tiedot esitetään taulukossa 9.

**Taulukko 9. 50 % neutraloivan titterin geometristen keskiarvojen suhteen ja serovasteen saaneiden osallistujien prosenttiosuuksien erojen yhteenveto – 5–11-vuotiaiden lasten (Tutkimus 3) ja 16–25-vuotiaiden osallistujien (Tutkimus 2) vertailu – osallistujat, joilla ei ollut todisteita infektiosta enintään 1 kuukausi toisen annoksen jälkeen – immunobridging-osajoukko – Faasi 2/3 – arviointikelpoinen immunogeenisuuspopulaatio**

		COVID-19-mRNA-rokote		5–11-vuotiaat/ 16–25-vuotiaat	
		10 mikrogrammaa /annos 5–11-vuotiaat N <sup>a</sup> =264	30 mikrogrammaa /annos 16–25-vuotiaat N <sup>a</sup> =253		
	Aikapiste <sup>b</sup>	GMT <sup>c</sup> (95 %:n CI <sup>c</sup> )	GMT <sup>c</sup> (95 %:n CI <sup>c</sup> )	GMR <sup>d</sup> (95 %:n CI <sup>d</sup> )	Täytti immunobridging- tavoitteen <sup>e</sup> (K/E)
<b>Geometrinen keskiarvo, 50 % neutraloiva titteri<sup>f</sup> (GMT<sup>c</sup>)</b>	1 kk 2. annoksen jälkeen	1 197,6 (1 106,1; 1 296,6)	1 146,5 (1 045,5; 1 252,2)	1,04 (0,93; 1,18)	K
	Aikapiste <sup>b</sup>	n <sup>g</sup> (%) (95% CI <sup>h</sup> )	n <sup>g</sup> (%) (95% CI <sup>h</sup> )	Ero % <sup>i</sup> (95 %:n CI <sup>d</sup> )	Täytti immunobridging- tavoitteen <sup>k</sup> (K/E)
<b>Serovaste-prosentti (%) 50 % neutraloivalle titterille<sup>f</sup></b>	1 kk 2. annoksen jälkeen	262 (99,2) (97,3; 99,9)	251 (99,2) (97,2; 99,9)	0,0 (-2,0; 2,2)	K

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

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

Huomautus: Serovaste määriteltiin NT50-arvon  $\geq 4$ -kertaistumiseksi lähtötilanteesta (ennen 1. annosta). Jos lähtötilanteen arvo jäi LLOQ:n alapuolelle, rokotteen jälkeen tehdyssä mittauksessa saatu tulos  $\geq 4 \times$  LLOQ määriteltiin serovasteeksi.

- N = Osallistujien lukumäärä, joilta oli saatavilla päteviä ja varmoja määrittämiss tuloksia ennen rokotetta ja 1 kuukauden kohdalla toisen annoksen jälkeen. Näitä arvoja käytettiin nimittäjinä serovasteita koskevissa prosenttiosuuslaskuissa.
- Tutkimussuunnitelmassa määritelty ajankohta verinäytteen ottamiselle.
- GMT-arvot ja kaksisuuntaiset 95 %:n luottamusvälit laskettiin korottamalla potenssiin titterien logaritrikeskiarvot ja vastaavat luottamusvälit (perustuu Studentin t-jakaumaan). LLOQ:n alapuolelle jäävien määrittämiss tulosten arvoksi määritettiin  $0,5 \times$  LLOQ.
- GMR-arvot ja kaksisuuntaiset 95 %:n luottamusvälit laskettiin korottamalla potenssiin määrittämiss tulosten logaritmit (5–11-vuotiaat – 16–25-vuotiaat) ja vastaavat luottamusvälit (perustuu Studentin t-jakaumaan).
- GMT:in perustuva vertailukelpoisuus (immunobridging) todettiin, jos GMR:n kaksisuuntaisen 97,5 %:n luottamusvälin alaraja oli  $> 0,67$  ja GMR:n piste-estimaatti oli  $\geq 0,80$ .
- SARS-CoV-2:n NT50 määritettiin SARS-CoV-2-viruksen mNeonGreen-mikroneutralisaatiomäärittämiss källä. Määrittämiss kässä käytetään USA\_WA1/2020-kannasta johdettua fluoresoivaa raportoijavirusta, ja viruksen neutralisaatio luetaan Vero-soluista muodostuvasta yksisolukerroksesta. Näytteen NT50 määritetään resiprookkiseksi seerumilaimennokseksi, jossa 50 % viruksista on neutraloitu.

- g. n = Niiden osallistujien lukumäärä, joilla todettiin NT50:n perustuva serovaste 1 kuukausi 2. annoksen jälkeen.
- h. Eksakti kaksisuuntainen luottamusväli, joka perustuu Clopper-Pearsonin menetelmään.
- i. Suhteellisten osuuksien ero, joka ilmaistaan prosenttilukuna (5–11-vuotiaat – 16–25-vuotiaat).
- j. Kaksisuuntainen luottamusväli, joka perustuu Miettisen ja Nurmisen menetelmällä lasketulle suhteellisten osuuksien erolle, ilmaistaan prosenttilukuna.
- k. Serovasteiden prosenttiosuuksiin perustuva vertailukelpoisuus (immunobridging) todettiin, jos serovasteiden eron kaksisuuntaisen 95 %:n luottamusvälin alaraja on suurempi kuin -10,0 %.

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

Comirnaty-tehosteannos annettiin satunnaisesti valituille 401 tutkittavalle tutkimuksessa 3. Tehosteannoksen teho 5–11-vuotiailla pääteltiin immunogeenisuuden perusteella. Immunogeenisuutta arvioitiin NT50-arvolla suhteessa SARS-CoV-2-vertailukantaan (USA\_WA1/2020). Analyysissa, jossa 1 kuukausi tehosteannoksen jälkeen saatua NT50-arvoa verrattiin ennen tehosteannosta saatuun NT50-arvoon, todettiin GMT:n merkittävää nousua 5–11-vuotiailla tutkittavilla, joilla ei ollut serologisia tai virologisia todisteita aikaisemmasta SARS-CoV-2-infektiosta enintään 1 kuukausi 2. annoksen ja tehosteannoksen jälkeen. Analyysin yhteenveto esitetään taulukossa 10.

**Taulukko 10. Geometrinen keskititterien yhteenveto – NT50 – osallistujat, joilla ei ollut todisteita infektiosta – faasi 2/3 – immunogeenisuusryhmä – 5–11-vuotiaat – arviointikelpoinen immunogeenisuuspopulaatio**

	Aikapiste <sup>a</sup>		
	1 kuukausi tehosteannoksen jälkeen (n <sup>b</sup> =67)	1 kuukausi 2. annoksen jälkeen (n <sup>b</sup> =96)	1 kuukausi tehosteannoksen jälkeen/ 1 kuukausi 2. annoksen jälkeen
Määrittäminen	GMT <sup>c</sup> (95 %:n CI <sup>c</sup> )	GMT <sup>c</sup> (95 %:n CI <sup>c</sup> )	GMR <sup>d</sup> (95 %:n CI <sup>d</sup> )
SARS-CoV-2-neutralointimääritys - NT50 (titteri)	2 720,9 (2 280,1; 3247,0)	1 253,9 (1 116,0; 1 408,9)	2,17 (1,76; 2,68)

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

- a. Tutkimussuunnitelmassa määritelty ajankohta verinäytteen ottamiselle.
- b. n = Osallistujien lukumäärä, joilta oli saatavilla päteviä ja varmoja määrittäytuloksia valituille määrityksille annettuna ajankohtana.
- c. GMT-arvot ja kaksisuuntaiset 95 %:n luottamusvälit laskettiin korottamalla potenssiin titterien logaritmikeskisarvot ja vastaavat luottamusvälit (perustuu Studentin t-jakaumaan). LLOQ:n alapuolelle jäävien määritystulosten arvoksi määritettiin  $0,5 \times \text{LLOQ}$ .
- d. GMR-arvot ja kaksisuuntaiset 95 %:n luottamusvälit laskettiin korottamalla potenssiin titterien logaritmien keskierot (1 kuukausi tehosteannoksen jälkeen miinus 1 kuukausi 2. annoksen jälkeen) ja vastaavat luottamusvälit (perustuu Studentin t-jakaumaan).

#### Pediatriset potilaat

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

## 5.2 Farmakokinetiikka

Ei oleellinen.

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

#### Yleinen toksisuus

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

#### Genotoksisuus/karsinogeenisuus

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

#### Lisääntymistoksisuus

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

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

((4-hydroksibutyryli)atsanediyyli)di(heksaani-6,1-diiyyli)di(2-heksyylidekanoaatti) (ALC-0315)

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

1,2-distearoyyli-sn-glysero-3-fosfokoliini (DSPC)

Kolesteroli

Trometamoli

Trometamolihydrokloridi

Sakkarooosi

Injektionesteisiin käytettävä vesi

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

### 6.3 Kesto aika

Avaamaton injektio pullo:

Pakastettu injektio pullo

18 kuukautta säilytettynä lämpötilassa –90... –60 °C.

Rokote vastaanotetaan pakastettuna lämpötilassa –90... –60 °C. Pakastettuja rokotteita voi säilyttää joko lämpötilassa –90... –60 °C tai 2–8 °C vastaanottamisen jälkeen.

### *Kerta-annosinjektiopullot*

Kun rokotetta säilytetään pakastettuna lämpötilassa  $-90...-60\text{ °C}$ , 10 kerta-annosinjektiopulloa sisältävä rokotepakkaus voidaan sulattaa lämpötilassa  $2-8\text{ °C}$  kahdessa tunnissa tai yksittäiset injektiopullot voidaan sulattaa huoneenlämmössä (enintään  $30\text{ °C}$ ) 30 minuutissa.

### *Moniannosinjektiopullot*

Kun rokotetta säilytetään pakastettuna lämpötilassa  $-90...-60\text{ °C}$ , 10 moniannosinjektiopulloa sisältävä rokotepakkaus voidaan sulattaa lämpötilassa  $2-8\text{ °C}$  kuudessa tunnissa tai yksittäiset injektiopullot voidaan sulattaa huoneenlämmössä (enintään  $30\text{ °C}$ ) 30 minuutissa.

### *Sulatettu injektiopullo*

10 viikkoa, kun säilytetään ja kuljetetaan lämpötilassa  $2-8\text{ °C}$  18 kuukauden kestoajan sisällä.

- Kun rokote siirretään säilytettäväksi lämpötilassa  $2-8\text{ °C}$ , päivitetty viimeinen käyttöpäivä on kirjoitettava ulkopakkaukseen ja rokote käytettävä tai hävitettävä tähän päivitettyyn viimeiseen käyttöpäivään mennessä. Alkuperäinen viimeinen käyttöpäivä on yliviivattava.
- Jos rokote vastaanotetaan lämpötilassa  $2-8\text{ °C}$ , se on säilytettävä lämpötilassa  $2-8\text{ °C}$ . Ulkopakkaukseen on oltava päivitetty viimeinen käyttöpäivä, jonka tulee olla jääkaapissa säilyttämisen viimeinen käyttöpäivä, ja alkuperäisen viimeisen käyttöpäivän on oltava yliviivattu.

Ennen käyttöä avaamattomia injektiopulloja voi säilyttää enintään 12 tuntia lämpötilassa  $8-30\text{ °C}$ . Sulatettuja injektiopulloja voi käsitellä huoneenvalossa.

### **Sulatuksen jälkeen rokotetta ei saa pakastaa uudelleen.**

### *Lämpötilapoikkeaman käsittely jääkaapissa säilyttämisen aikana*

- Säilyvyystiedot osoittavat, että avaamaton injektiopullo säilyy stabiilina enintään 10 viikkoa säilytettäessä lämpötilassa  $-2...2\text{ °C}$ , 10 viikon ( $2-8\text{ °C}$ ) säilytysjakson aikana.
- Säilyvyystiedot osoittavat, että injektiopulloa voidaan säilyttää enintään 24 tuntia lämpötilassa  $8...30\text{ °C}$ , sisältäen enintään 12 tuntia ensimmäisen annoksen ottamisen jälkeen.

Nämä tiedot on tarkoitettu ohjeeksi terveydenhuollon ammattilaisille ainoastaan ohimenevän lämpötilapoikkeaman tapauksessa.

### Avattu injektiopullo

Kemiallisen ja fysikaalisen käytönaikaisen säilyvyyden on osoitettu olevan 12 tuntia lämpötilassa  $2-30\text{ °C}$ , mukaan lukien enintään 6 tunnin pituinen kuljetusaika. Mikrobiologiselta kannalta valmiste on käytettävä välittömästi, ellei avausmenetelmä sulje pois mikrobikontaminaation mahdollisuutta. Jos sitä ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

## **6.4 Säilytys**

Säilytä pakastettuna lämpötilassa  $-90...-60\text{ °C}$ .  
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Säilytyksen aikana on minimoitava altistus valaistukselle ja vältettävä altistusta suoralle auringonvalolle ja ultraviolettivalolle.

Sulatettamisen ja ensimmäisen avauksen jälkeinen lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -dispersio toimitetaan 2 ml:n läpinäkyvässä injektiopullossa (tyypin I lasia), jossa on tulppa (synteettistä bromobutyylimukia) ja muovinen sininen napsautuskorkki sekä alumiinitiivist.

Yksi kerta-annosinjektiopullo sisältää yhden 0,3 ml:n annoksen, katso kohdat 4.2 ja 6.6.

Yksi moniannosinjektiopullo (2,25 ml) sisältää kuusi 0,3 ml:n annosta, ks. kohdat 4.2 ja 6.6.

Kerta-annosinjektiopullon pakkauskoko: 10 injektiopulloa.

Moniannosinjektiopullon pakkauskoot: 10 injektiopulloa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

### Käsittelyohjeet ennen käyttöä

Terveydenhuollon ammattilaisen on valmistettava Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 aseptisellä tekniikalla, jotta valmistetun dispersion steriiliys voidaan varmistaa.

- **Tarkista**, että injektiopullossa on **muovinen sininen korkki** ja että valmisteen nimi on **Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogrammaa/annos injektioneste, dispersio (5–11-vuotiaat lapset))**.
- Jos injektiopullossa on toisen valmisteen nimi etiketissä, katso kyseisen valmistemuodon valmisteyhteenvetoa.
- Jos injektiopullo säilytetään pakastettuna, sisältö on sulatettava ennen käyttöä. Pakastetut injektiopullot on siirrettävä sulamaan tilaan, jonka lämpötila on 2–8 °C. Injektiopullojen on oltava kokonaan sulaneita ennen käyttöä.
  - Kerta-annosinjektiopullot: 10 kerta-annosinjektiopulloa sisältävän pakkauksen sulamiseen voi kulua 2 tuntia.
  - Moniannosinjektiopullot: 10 moniannosinjektiopulloa sisältävän pakkauksen sulamiseen voi kulua 6 tuntia.
- Kun injektiopullot siirretään säilytykseen lämpötilaan 2–8 °C, pahvikotelon viimeinen käyttöpäivä on päivitettävä.
- Avaamattomat injektiopullot voidaan **säilyttää enintään 10 viikon ajan lämpötilassa 2–8 °C**, jos pakkaukseen painettu viimeinen käyttöpäivämäärä (EXP) ei ylity.
- Yksittäisiä pakastettuja injektiopulloja voi vaihtoehtoisesti sulattaa 30 minuutin ajan enintään 30 °C:n lämpötilassa.
- Ennen käyttöä avaamatonta injektiopulloa voidaan säilyttää korkeintaan 12 tuntia enintään 30 °C:n lämpötilassa. Sulatettuja injektiopulloja voi käsitellä huoneenvalossa.

### 0,3 ml:n annosten valmisteleminen

- Sekoita kääntelemällä varovasti ylösalaisin 10 kertaa ennen käyttöä. Ei saa ravistaa.
- Ennen sekoitusta sulatettu dispersio voi sisältää valkoisia tai vaaleita läpinäkymättömiä hajanaisia hiukkasia.
- Sekoittamisen jälkeen rokotteen pitäisi olla väritöntä tai hieman opalisoivaa dispersiota, jossa ei näy hiukkasia. Älä käytä rokotetta, jos siinä näkyy hiukkasia tai värimuutoksia.
- Tarkista, onko kyseessä kerta- vai moniannosinjektiopullo, ja noudata soveltuvia alla olevia ohjeita:
  - Kerta-annosinjektiopullot
    - Vedä yksi 0,3 ml:n annos rokotetta.
    - Hävitä injektiopullo ja mahdollinen yli jäänyt määrä.
  - Moniannosinjektiopullot
    - Yksi moniannosinjektiopullo sisältää kuusi 0,3 ml:n annosta.
    - Puhdista injektiopullon tulppa kertakäyttöisellä antiseptisellä vanulapulla noudattaen aseptista tekniikkaa.
    - Vedä ruiskuun 0,3 ml Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -valmistetta 5–11-vuotiaille lapsille.

Jotta yhdestä injektiopullostsa saataisiin vedettyä kuusi annosta, on käytettävä **pienen kuolleiden tilavuuden ruiskuja ja/tai neuloja**. Ruisku- ja neulayhdistelmän kuollut tilavuus ei saa olla yli 35 mikrolitraa. Jos käytetään vakioruiskuja ja -neuloja, liuosta ei ehkä ole riittävästi, jotta yhdestä injektiopullostsa voitaisiin vetää kuudes annos.

- Jokaisessa annoksessa on oltava 0,3 ml rokotetta.

- Jos injektiopullossa jäljellä olevasta määrästä ei voida saada täyttä 0,3 ml:n annosta, hävitä injektiopullo ja mahdollinen yli jäänyt määrä.
- Kirjaa asianomainen päivämäärä/kellonaika injektiopulloon. Hävitä käyttämätön rokote 12 tunnin sisällä ensimmäisen annoksen ottamisesta.

#### Hävittäminen

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

BioNTech Manufacturing GmbH  
An der Goldgrube 12  
55131 Mainz  
Saksa  
Puhelin: +49 6131 9084-0  
Faksi: +49 6131 9084-2121  
service@biontech.de

### **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

#### Kerta-annosinjektiopullot

EU/1/20/1528/015

#### Moniannosinjektiopullot

EU/1/20/1528/016

### **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 21. joulukuuta 2020  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 10. lokakuuta 2022

### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.



▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mikrogrammaa)/annos injektiokonsentraatti, dispersiota varten  
COVID-19-mRNA-rokote

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Tämä on moniannosinjektiopullo, jossa on punaruskea korkki, ja jonka sisältö on laimennettava ennen käyttöä.

Yksi injektiopullo (0,4 ml) sisältää kymmenen 0,2 ml:n annosta laimennuksen jälkeen, ks. kohdat 4.2 ja 6.6.

Yksi annos (0,2 ml) sisältää 1,5 mikrogrammaa totsinaameraania, ja 1,5 mikrogrammaa famtotsinaameraania, COVID-19-mRNA-rokotetta (nukleosidimuokattu, pakattuna lipidinanopartikkeleihin).

Totsinaameraani on yksijuosteinen lähetti-RNA (mRNA), jossa on päätelty 5'-pää. Lähetti-RNA on tuotettu käyttämällä solutonta *in vitro* -transkriptiota vastaavista DNA-templaateista, jotka koodaavat SARS-CoV-2-viruksen piikkiproteiinia (S) (Original). Famtotsinaameraani on yksijuosteinen lähetti-RNA (mRNA), jossa on päätelty 5'-pää. Lähetti-RNA on tuotettu käyttämällä solutonta *in vitro* -transkriptiota vastaavista DNA-templaateista, jotka koodaavat SARS-CoV-2-viruksen (Omicron BA.4-5) piikkiproteiinia (S).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokonsentraatti, dispersiota varten (steriili konsentraatti).  
Rokote on valkoinen tai vaalea pakastettu dispersio (pH: 6,9–7,9).

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mikrogrammaa)/annos injektiokonsentraatti, dispersiota varten, on tarkoitettu 6 kuukauden – 4 vuoden ikäisten lasten ja imeväisten aktiiviseen immunisaatioon SARS-CoV-2-viruksen aiheuttamaa COVID-19:ää vastaan.

Tätä rokotetta on käytettävä viranomaisten suositusten mukaisesti.

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

6 kuukauden – 4 vuoden ikäiset lapset ja imeväiset, jotka eivät aikaisemmin ole saaneet COVID-19-perussarjaa tai aikaisempaa SARS-COV-2-infektiota

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mikrogrammaa)/annos injektoidaan laimentamisen jälkeen lihakseen 3 annoksen (kukin 0,2 ml) perussarjana. Toinen annos on suositeltavaa antaa

3 viikkoa ensimmäisen annoksen jälkeen ja kolmas annos aikaisintaan 8 viikkoa toisen annoksen jälkeen (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Jos lapsi täyttää 5 vuotta perussarjan annosten välillä, perussarja annetaan loppuun samalla 3 mikrogramman tai 1,5/1,5 mikrogramman annoksella.

6 kuukauden – 4 vuoden ikäiset lapset ja imeväiset, jotka ovat aikaisemmin saaneet COVID-19-perussarjan tai aikaisemman SARS-COV-2-infektion

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mikrogrammaa/annos) injektoidaan laimentamisen jälkeen lihakseen yksittäisenä 0,2 ml:n annoksena (kukin 0,2 ml) perussarjana 6 kuukauden – 4 vuoden ikäisille lapsille ja imeväisille.

Jos henkilö on aikaisemmin saanut COVID-19-rokotuksen, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 annetaan vähintään 3 kuukautta viimeisimmän COVID-19-rokotuksen jälkeen.

Vaikeasti immuunipuutteiset, 6 kuukauden – 4 vuoden ikäiset

Vaikeasti immuunipuutteisille henkilöille voidaan antaa lisäannoksia kansallisten suositusten mukaisesti (ks. kohta 4.4).

Vaihtokelpoisuus

Perussarja voi koostua joko Comirnaty-, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5- tai Comirnaty Omicron XBB.1.5 -valmisteista (tai yhdistelmästä), mutta sen ei pidä ylittää perussarjaan tarvittavien annosten kokonaismäärää. Perussarja pitää antaa vain kerran.

Comirnaty-valmisteen vaihtokelpoisuutta muiden valmistajien COVID-19-rokotteiden kanssa ei ole tutkittu.

Pediatriset potilaat

Valmisteesta on olemassa pediatria annosmuotoja, jotka on tarkoitettu 5–11-vuotiaille lapsille. Katso lisätietoja muiden valmisteiden valmisteyhteenvedosta.

Rokotteen turvallisuutta ja tehoa alle 6 kuukauden ikäisten imeväisten hoidossa ei ole vielä varmistettu.

Antotapa

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mikrogrammaa)/annos injektiokonsentraatti, dispersiota varten, annetaan lihakseen laimennuksen jälkeen (ks. kohta 6.6).

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -injektiopullot sisältävät laimennuksen jälkeen kymmenen 0,2 ml:n annosta rokotetta. Jotta yhdestä injektiopullosta saataisiin vedettyä 10 annosta, on käytettävä pienen kuolleiden tilavuuden ruiskuja ja/tai neuloja. Ruisku- ja neulayhdistelmän kuollut tilavuus ei saa olla yli 35 mikrolitraa. Jos käytetään vakioruiskuja ja -neuloja, liuosta ei ehkä ole riittävästi, jotta yhdestä injektiopullosta voitaisiin vetää kymmenes annos. Ruiskun ja neulan tyypistä riippumatta:

- jokaisessa annoksessa on oltava 0,2 ml rokotetta
- jos injektiopullossa jäljellä olevasta määrästä ei voida saada täyttä 0,2 ml:n annosta, hävitä injektiopullo ja mahdollinen yli jäänyt määrä
- älä yhdistä eri injektiopulloista yli jäänyttä rokotetta keskenään.

Suosittelut pistoskohta 6 kuukauden – alle 12 kuukauden ikäisillä imeväisillä on reiden anterolateraalinen puoli. Yhden vuoden ikäisillä ja sitä vanhemmilla suositeltu pistoskohta on joko reiden anterolateraalinen puoli tai hartialihäs.

Rokotetta ei saa pistää verisuoneen (i.v.), subkutaanisti (ihon alle) eikä intradermaalisti (ihonsisäisesti).

Rokotetta ei saa sekoittaa samassa ruiskussa muiden rokotteen tai lääkevalmisteiden kanssa.

Ks. kohdasta 4.4 tehtävät varotoimet ennen rokotteen antamista.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet rokotteen sulattamisesta, käsittelemisestä ja hävittämisestä.

### 4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

#### Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyuden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

#### Yleisiä suosituksia

##### *Yliherkkyys ja anafylaksia*

Anafylaksiatapauksia on raportoitu. Asianmukainen hoito ja valvonta on aina oltava saatavilla anafylaktisen reaktion varalta rokotteen antamisen jälkeen.

Huolellista tarkkailua vähintään 15 minuutin ajan suositellaan rokottamisen jälkeen. Henkilöille, jotka ovat saaneet anafylaktisen reaktion aikaisemmasta Comirnaty-annoksesta, ei pidä antaa uutta rokoteannosta.

##### *Sydänlihastulehdus ja sydänpussitulehdus*

Riski sydänlihastulehdukseen ja sydänpussitulehdukseen Comirnaty-rokotuksen jälkeen on suurentunut. Nämä sairaudet voivat kehittyä jo muutaman päivän kuluessa rokotuksesta, ja niitä on ilmennyt pääasiassa 14 vuorokauden kuluessa. Niitä on havaittu useimmiten toisen rokotuksen jälkeen, ja yleisimmin nuorilla miehillä (ks. kohta 4.8). Saatavissa olevat tiedot osoittavat, että useimmat potilaat toipuvat. Joissakin tapauksissa tarvittiin tehohoitoa, ja kuolemaan johtaneita tapauksia on todettu.

Terveydenhuollon ammattilaisten on seurattava rokotettuja valppaasti sydänlihastulehduksen ja sydänpussitulehduksen merkkien ja oireiden varalta. Rokotettuja (vanhempineen ja huoltajineen) on kehotettava hakeutumaan välittömästi lääkäriin, jos heille kehittyy sydänlihastulehdukseen tai sydänpussitulehdukseen viittaavia oireita, kuten (äkillistä ja jatkuvaa) rintakipua, hengenahdistusta tai sydämentykytystä rokotuksen jälkeen.

Terveydenhuollon ammattilaisten on perehdyttävä ohjeisiin ja/tai kysyttävä neuvoa asiantuntijoilta sairauden diagnosoimista ja hoitamista varten.

##### *Ahdistukseen liittyvät reaktiot*

Ahdistukseen liittyviä reaktioita, kuten vasovagaalisia reaktioita (synkopee), hyperventilaatiota tai stressiin liittyviä reaktioita (esim. huimaus, sydämentykytys, sykkeen kiihtyminen, verenpaineen muutokset, parestesia, hypestesia ja hikoilu), voi ilmetä itse rokotustoimenpiteen yhteydessä. Stressiin liittyvät reaktiot ovat tilapäisiä ja korjaantuvat itsestään. Rokotettavia tulee kehottaa kertomaan mahdollisista oireista rokottajalle, jotta ne voidaan arvioida. On tärkeää, että on varauduttu estämään pyörtymisen aiheuttamat loukkaantumiset.

##### *Samanaikainen sairaus*

Rokotteen antamista on lykättävä, jos rokotettavalla on akuutti vaikea kuumesairaus tai akuutti infektio. Lievä infektio ja/tai matala kuume eivät ole syy viivästyttää rokottamista.

##### *Trombosytopenia ja hyytymishäiriöt*

Kuten muutkin lihakseen annettavat injektiot, rokote on annettava varoen henkilöille, jotka saavat antikoagulanttihoitoa tai joilla on trombosytopenia tai muu hyytymishäiriö (kuten hemofilia), koska näillä henkilöillä voi ilmetä verenvuotoa tai mustelmia lihaksensisäisen pistoksen jälkeen.

#### Immuunipuutteiset henkilöt

Rokotteen tehoa ja turvallisuutta ei ole arvioitu immuunipuutteisilla henkilöillä, kuten immunosuppressiohoitoa saavilla. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -rokotteen teho voi olla heikompi immuunipuutteisilla yksilöillä.

#### Suojan kesto

Rokotteen aikaansaaman suojan kestoa ei tunneta, koska sitä vielä määritetään meneillään olevissa kliinisissä tutkimuksissa.

#### Rokotteen tehon rajoitukset

Kuten kaikkien rokotteiden kohdalla, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -rokote ei ehkä suojaa kaikkia rokotteen saajia. Rokotetut eivät ehkä ole täysin suojattuja ennen kuin 7 vuorokautta rokotuksen saamisen jälkeen.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Samanaikaista Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -rokotteen antoa muiden rokotteiden kanssa ei ole tutkittu.

### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mikrogrammaa)/annos injektiokonsentraattia, dispersiota varten, ei ole tarkoitettu yli 5 vuoden ikäisille henkilöille.

Katso tiedot käytöstä yli 5 vuoden ikäisillä henkilöillä muiden annosmuotojen valmisteyhteenvedoista.

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -valmisteella ei ole haitallista vaikutusta tai on vain vähäinen vaikutus ajokykyyn, kykyyn pyöräillä ja koneidenkäyttökykyyn. Jotkin kohdassa 4.8 mainituista vaikutuksista voivat kuitenkin väliaikaisesti vaikuttaa ajokykyyn, kykyyn pyöräillä tai koneidenkäyttökykyyn.

### **4.8 Haittavaikutukset**

#### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -valmisteen turvallisuus pääteltiin Comirnaty-rokotteita ja Omicronia vastaan mukautettuja rokotteita koskevien turvallisuustietojen perusteella.

#### Comirnaty

##### *6–23 kuukauden ikäiset imeväiset – 3 annoksen jälkeen*

Tutkimuksen 3 (faasi 2/3) analyysissä oli mukana 1 776 iältään 6–23 kuukautta vanhaa imeväistä (1 178 sai ensimmäistä käyttöön hyväksytyä Comirnaty 3 mikrogrammaa -valmistetta ja 598 sai lumelääkettä). Sokkoutetun, lumekontrolloidun seurantajakson tiedonkeruun päättymispäivään 29. huhtikuuta 2022 mennessä kerätyn datan mukaan 3 annoksen perusrokotesarjan saaneiden 570:n iältään 6–23 kuukautta vanhan imeväisen (386 sai Comirnaty 3 mikrogrammaa -valmistetta ja 184 sai lumelääkettä) kolmannen annoksen jälkeisen seurannan mediaanikesto oli 1,3 kuukautta.

Yleisimmät haittavaikutukset niillä 6–23 kuukauden ikäisillä imeväisillä, jotka saivat yhdenkin perusrokotesarjaan kuuluvan annoksen, olivat ärtyisyys (> 60 %), uneliaisuus (> 40 %), ruokahalun heikentyminen (> 30 %), aristus injektiokohdassa (> 20 %), injektiokohdan punoitus ja kuume (> 10 %).

#### *2–4-vuotiaat lapset – 3 annoksen jälkeen*

Tutkimuksen 3 (faasi 2/3) analyysissä oli mukana 2 750 iältään 2–4-vuotiasta lasta (1 835 sai Comirnaty 3 mikrogrammaa -valmistetta ja 915 sai lumelääkettä) Sökkoutetun, lumekontrolloidun seurantajakson tiedonkeruun päättymispäivään 29. huhtikuuta 2022 mennessä kerätyn datan mukaan 3 annoksen perusrokotesarjan saaneiden 886:n iältään 2–4 vuotta vanhan lapsen (606 sai Comirnaty 3 mikrogrammaa -valmistetta ja 280 sai lumelääkettä) kolmannen annoksen jälkeisen seurannan mediaanikesto oli 1,4 kuukautta.

Yleisimmät haittavaikutukset niillä 2–4-vuotiailla lapsilla, jotka saivat yhdenkin perusrokotesarjaan kuuluvan annoksen, olivat kipu injektiokohdassa ja väsymys (> 40 %), injektiokohdan punoitus ja kuume (> 10 %).

#### *5–11-vuotiaat (5-vuotiaista alle 12-vuotiaisiin) lapset – 2 annoksen jälkeen*

Tutkimuksessa 3 yhteensä 3 109 5–11-vuotiasta lasta sai vähintään yhden Comirnaty 10 mikrogrammaa -annoksen ja yhteensä 1 538 5–11-vuotiasta lasta sai lumerokotteen. Tutkimuksen 3 analyysihetkellä, kun tiedonkeruun määräpäivä oli 20. toukokuuta 2022, yhteensä 2 206:ta (1 481 Comirnaty 10 mikrogrammaa -valmistetta saanutta ja 725 lumerokotteen saanutta) lasta oli seurattu vähintään 4 kuukautta toisen annoksen saamisen jälkeen lumelääkekontrolloidun sökkoutetun seurantajakson aikana. Tutkimukseen 3 kuuluva turvallisuuden arviointi on käynnissä.

Comirnaty-valmisteen yleinen turvallisuusprofiili 5–11-vuotiailla osallistujilla oli samankaltainen kuin vähintään 16-vuotiailla osallistujilla. Yleisimmät haittavaikutukset kaksi annosta saaneilla 5–11-vuotiailla lapsilla olivat injektiokohdan kipu (> 80 %), väsymys (> 50 %), päänsärky (> 30 %), injektiokohdan punoitus ja turvotus ( $\geq$  20 %), lihaskipu, vilunväristykset ja ripuli (> 10 %).

#### *5–11-vuotiaat (5-vuotiaista alle 12-vuotiaisiin) lapset – tehosteannoksen jälkeen*

Tutkimuksen 3 alaryhmässä yhteensä 401 iältään 5–11-vuotiasta lasta sai Comirnaty 10 mikrog -tehosteannoksen vähintään 5 kuukautta (vaihteluväli 5–9 kuukautta) perussarjan saamisen jälkeen. Tutkimuksen 3 faasien 2/3 alaryhmän analyysi perustuu tiedonkeruun katkaisupäivään, 22. maaliskuuta 2022 mennessä kerättyihin tietoihin (seuranta-ajan mediaani 1,3 kuukautta).

Tehosteannoksen yleinen turvallisuusprofiili vastasi perussarjan jälkeen havaittua turvallisuusprofiilia. 5–11-vuotiaiden lasten yleisimmät haittavaikutukset olivat injektiokohdan kipu (> 70 %), väsymys (> 40 %), päänsärky (> 30 %), lihaskipu, vilunväristykset, injektiokohdan punoitus ja turvotus (> 10 %).

#### *12–15-vuotiaat nuoret – 2 annoksen jälkeen*

Tutkimuksen 2 pitkän aikavälin turvallisuusseurannan analyysiin sisältyneistä nuorista 2 260 (1 131 Comirnaty -ryhmässä ja 1 129 lumeryhmässä) oli 12–15-vuotiaita. Näistä nuorista 1 559:ää (786:ta Comirnaty-ryhmässä ja 773:a lumeryhmässä) on seurattu vähintään 4 kuukauden ajan toisen annoksen jälkeen.

Comirnaty-valmisteen yleinen turvallisuusprofiili 12–15-vuotiailla nuorilla oli samankaltainen kuin vähintään 16-vuotiailla osallistujilla. 12–15-vuotiaiden, 2 annosta saaneiden nuorten yleisimpiä haittavaikutuksia olivat injektiokohdan kipu (> 90 %), väsymys ja päänsärky (> 70 %), lihaskipu ja vilunväristykset (> 40 %), nivelsärky ja kuume (> 20 %).

#### *Vähintään 16-vuotiaat osallistujat – 2 annoksen jälkeen*

Tutkimuksessa 2 yhteensä 22 026 vähintään 16-vuotiasta koehenkilöä sai ainakin yhden Comirnaty 30 mikrogrammaa -annoksen ja yhteensä 22 021 vähintään 16-vuotiasta koehenkilöä sai lumerokotteen (mukaan lukien rokotusryhmän 138 ja lumerokoteryhmän 145 nuorta 16- ja 17-vuotiasta). Yhteensä 20 519 vähintään 16-vuotiasta koehenkilöä sai kaksi Comirnaty-annosta.

Tutkimuksen 2 analyysihetkellä, kun tiedonkeruun määräpäivä oli 13. maaliskuuta 2021 lumekontrolloidun sökkoutetun seurantajakson osalta ja tiedonkeruu päättyi viimeistään koehenkilöiden sökkoutuksen purkamispäivämäärään, yhteensä 25 651 (58,2 %) vähintään 16-vuotiasta koehenkilöä (13 031 Comirnaty-valmistetta saanutta ja 12 620 lumerokotteen saanutta) oli

seurattu  $\geq 4$  kuukautta toisen annoksen jälkeen. Tässä arvioinnissa oli mukana yhteensä 15 111 henkilöä (7 704 Comirnaty-valmistetta saanutta ja 7 407 lumerokotteen saanutta), joiden ikä oli 16–55 vuotta, ja yhteensä 10 540 vähintään 56-vuotiaasta (5 327 Comirnaty-valmistetta saanutta ja 5 213 lumerokotteen saanutta).

Vähintään 16-vuotiaiden, 2 annosta saaneiden henkilöiden yleisimpiä haittavaikutuksia olivat injektiokohdan kipu ( $> 80\%$ ), väsymys ( $> 60\%$ ), päänsärky ( $> 50\%$ ), lihaskipu ( $> 40\%$ ), vilunväristykset ( $> 30\%$ ), nivelsärky ( $> 20\%$ ), kuume ja injektiokohdan turvotus ( $> 10\%$ ). Haittavaikutukset olivat yleensä voimakkuudeltaan lieviä tai keskivaikeita ja hävisivät muutaman päivän kuluessa rokottamisesta. Korkeampaan ikään liittyi hieman alhaisempi reaktogeenisuuden esiintymistiheys.

545 Comirnaty-rokotteen saaneen vähintään 16-vuotiaan tutkittavan, jotka olivat SARS-CoV-2-seropositiivisia lähtötilanteessa, turvallisuusprofiili oli samankaltainen kuin väestöllä yleisesti.

#### *Vähintään 12-vuotiaat tutkittavat – tehosteannoksen jälkeen*

Tutkimuksen 2 vaiheeseen 2/3 osallistuneista 306:sta iältään 18–55-vuotiaasta aikuisesta koostunut alaryhmä, joka oli saanut alkuperäisen 2 annosta sisältävän Comirnaty-perussarjan, sai Comirnaty-tehosteannoksen noin 6 kuukautta (vaihteluväli 4,8–8,0 kuukautta) toisen annoksen jälkeen. Tehosteannoksen saaneiden osallistujien seuranta-ajan mediaani oli 8,3 kuukautta (vaihteluväli 1,1–8,5 kuukautta) ja 301 osallistujaa oli seurattu  $\geq 6$  kuukautta tehosteannoksen saamisesta tiedonkeruun määräpäivään saakka (22. marraskuuta 2021).

Tehosteannoksen yleinen turvallisuusprofiili oli samankaltainen kuin 2 annoksen jälkeen todettu turvallisuusprofiili. 18–55-vuotiaiden tutkittavien yleisimpiä haittavaikutuksia olivat injektiokohdan kipu ( $> 80\%$ ), väsymys ( $> 60\%$ ), päänsärky ( $> 40\%$ ), lihaskipu ( $> 30\%$ ), vilunväristykset ja nivelsärky ( $> 20\%$ ).

Tutkimuksessa 4, joka oli lumekontrolloitu tehostetutkimus, vähintään 16-vuotiaat tutkimuksesta 2 rekrytoidut osallistujat saivat Comirnaty-tehosteannoksen (5 081 osallistujaa) tai lumerokotteen (5 044 osallistujaa) vähintään 6 kuukautta toisen Comirnaty-annoksen jälkeen. Tehosteannoksen saaneiden osallistujien seuranta-ajan mediaani sokkoutetussa lumelääkekontrolloidussa seurannassa oli 2,8 kuukautta (vaihteluväli 0,3–7,5 kuukautta) tehosteannoksen saamisesta tiedonkeruun määräpäivään saakka (8. helmikuuta 2022). Näistä 1 281 osallistujaa (895 Comirnaty-valmistetta saanutta ja 386 lumelääkettä saanutta) on seurattu  $\geq 4$  kuukautta Comirnaty-tehosteannoksen saamisen jälkeen. Comirnaty-valmisteseen liittyviä uusia haittavaikutuksia ei löydetty.

Tutkimuksen 2 vaiheeseen 2/3 osallistuneista 825:stä iältään 12–15-vuotiaasta nuoresta koostunut alaryhmä, joka oli saanut alkuperäisen 2 annosta sisältävän Comirnaty-perussarjan, sai Comirnaty-tehosteannoksen noin 11,2 kuukautta (vaihteluväli 6,3–20,1 kuukautta) toisen annoksen jälkeen. Tehosteannoksen saaneiden osallistujien seuranta-ajan mediaani oli 9,5 kuukautta (vaihteluväli 1,5–10,7 kuukautta) tiedonkeruun määräpäivään saakka (3. marraskuuta 2022). Comirnaty-valmisteseen liittyviä uusia haittavaikutuksia ei löydetty.

*Tehosteannos, kun perussarja on annettu jollakin toisella myyntiluvallisella COVID-19-rokotteella*  
Viidessä itsenäisessä tutkimuksessa, jotka koskivat Comirnaty-tehosteannoksen käyttöä henkilöillä, jotka olivat saaneet perussarjan jollakin toisella myyntiluvallisella COVID-19-rokotteella (heterologinen tehosteannos), ei havaittu uusia turvallisuuteen liittyviä tekijöitä (ks. kohta 5.1).

#### *Omikronia vastaan mukautettu Comirnaty*

##### *6–23 kuukauden ikäiset imeväiset – tehosteannoksen jälkeen (neljäs annos)*

Tutkimuksen 6 (faasi 3) alaryhmässä 39 6–23 kuukauden ikäistä osallistujaa, jotka olivat saaneet 3 Comirnaty-annosta, saivat Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mikrogrammaa) -tehosteen (neljännen annoksen) 2,1–8,6 kuukautta kolmannen annoksen jälkeen. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -tehosteannoksen (neljännen annoksen) saaneiden osallistujien mediaaniseuranta-aika oli vähintään 1,7 kuukautta.

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5-tehosteen (neljäs annos) yleinen turvallisuusprofiili vastasi kolmen annoksen jälkeen havaittua turvallisuusprofiilia. Yleisimmät haittavaikutukset 6–23 kuukauden ikäisillä osallistujilla olivat ärtyisyys (> 20 %), alentunut ruokahalu (> 10 %) ja uneliaisuus (> 10 %).

*2–4-vuotiaat lapset – tehosteannoksen jälkeen (neljäs annos)*

Tutkimuksen 6 (faasi 3) alaryhmässä 124 2–4-vuotiasta osallistujaa, jotka olivat saaneet 3 Comirnaty-annosta, saivat Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mikrogrammaa) -tehosteen 2,2–8,6 kuukautta kolmannen annoksen jälkeen. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -tehosteannoksen (neljännen annoksen) saaneiden osallistujien mediaaniseuranta-aika oli vähintään 1,8 kuukautta.

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5-tehosteen (neljäs annos) yleinen turvallisuusprofiili vastasi kolmen annoksen jälkeen havaittua turvallisuusprofiilia. Yleisimmät haittavaikutukset 2–4-vuotiailla osallistujilla olivat pistoskohdan kipu (> 30 %) ja väsymys (> 20 %).

*5–11-vuotiaat lapset (ts. 5-vuotiaista alle 12-vuotiaisiin) – tehosteannoksen jälkeen (neljäs annos)*

Tutkimuksen 6 (faasi 3) alaryhmässä 113 5–11-vuotiasta osallistujaa, jotka olivat saaneet 3 Comirnaty-annosta, saivat Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogrammaa) -tehosteen (neljännen annoksen) 2,6–8,5 kuukautta kolmannen annoksen jälkeen. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -tehosteannoksen (neljännen annoksen) saaneiden osallistujien mediaaniseuranta-aika oli vähintään 1,6 kuukautta.

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5-tehosteen (neljäs annos) yleinen turvallisuusprofiili vastasi kolmen annoksen jälkeen havaittua turvallisuusprofiilia. Yleisimmät haittavaikutukset 5–11-vuotiailla osallistujilla olivat pistoskohdan kipu (> 60 %), väsymys (> 40 %), päänsärky (> 20 %) ja lihaskipu (> 10 %).

*Vähintään 12-vuotiaat osallistajat –Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -tehosteannoksen jälkeen (neljäs annos)*

Tutkimuksen 5 (faasi 2/3) alaryhmässä 107 12–17-vuotiasta osallistujaa, 313 18–55-vuotiasta tutkittavaa ja 306 vähintään 56-vuotiasta tutkittavaa, jotka olivat saaneet 3 Comirnaty-annosta, saivat Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 mikrogrammaa) -tehosteen 5,4–16,9 kuukautta kolmannen annoksen jälkeen. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -tehosteannoksen (neljännen annoksen) saaneiden osallistujien mediaaniseuranta-aika oli vähintään 1,5 kuukautta.

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5-tehosteen (neljäs annos) yleinen turvallisuusprofiili vastasi kolmen annoksen jälkeen havaittua turvallisuusprofiilia. Yleisimmät haittavaikutukset vähintään 12-vuotiailla osallistujilla olivat pistoskohdan kipu (> 60 %), väsymys (> 50 %), päänsärky (> 40 %), lihaskipu (> 20 %), vilunväreet (> 10 %) ja nivelkipu (> 10 %).

Taulukko vähintään 6 kuukauden ikäisillä esiintyneistä haittavaikutuksista Comirnaty-valmisteen ja Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -valmisteen kliinisten tutkimusten ja myyntiintulon jälkeisen kokemuksen perusteella

Kliinisissä tutkimuksissa havaitut haittavaikutukset on lueteltu alla seuraavien esiintymistiheysluokkien mukaisesti: Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), Yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), Melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), Harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), Hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ), Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

**Taulukko 1. Vähintään 6 kuukauden ikäisillä esiintyneet haittavaikutukset Comirnaty-valmisteen ja Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -valmisteen kliinisissä tutkimuksissa ja Comirnaty-valmisteen myyntiintulon jälkeisessä kokemuksessa**

Elinjärjestelmä-luokka	Esiintymistiheys	Haittavaikutus
Veri ja imukudos	Yleinen	Lymfadenopatia <sup>a</sup>
Immuuni-järjestelmä	Melko harvinainen	Yliherkkyysoireet (esim. ihottuma <sup>i</sup> , kutina, nokkosihottuma, angioödeema <sup>b</sup> )
	Tuntematon	Anafylaksia
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Melko	Ruokahalun heikentyminen <sup>j</sup>

	harvinainen	
Psykkiset häiriöt	Hyvin yleinen	Ärtyisyys <sup>k</sup>
	Melko harvinainen	Unettomuus
Hermosto	Hyvin yleinen	Päänsärky, uneliaisuus <sup>k</sup>
	Melko harvinainen	Heitehuimaus <sup>d</sup> ; letargia
	Harvinainen	Akuutti perifeerinen kasvohalvaus <sup>c</sup>
	Tunteeton	Parestesia <sup>d</sup> ; hypestesia <sup>d</sup>
Sydän	Hyvin harvinainen	Sydänlihastulehdus <sup>d</sup> ; sydänpussitulehdus <sup>d</sup>
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Ripuli <sup>d</sup>
	Yleinen	Pahoinvointi, oksentelu <sup>d</sup>
Iho ja ihonalainen kudus	Melko harvinainen	Liikahikoilu, yöhikoilu
	Tunteeton	Erythema multiforme <sup>d</sup>
Luusto, lihakset ja sidekudos	Hyvin yleinen	Nivelsärky, lihaskipu
	Melko harvinainen	Raajakipu <sup>c</sup>
Sukupuolielimet ja rinnat	Tunteeton	Runsas kuukautisvuoto <sup>l</sup>
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Kipu injektio kohdassa, aristus injektio kohdassa <sup>k</sup> väsymys, vilunväristykset, kuume <sup>f</sup> , injektio kohdan turvotus
	Yleinen	Injektio kohdan punoitus <sup>h</sup>
	Melko harvinainen	Voimattomuus, huonovointisuus, injektio kohdan kutina
	Tunteeton	Rokotetun raajan voimakas turvotus <sup>d</sup> , kasvojen turvotus <sup>g</sup>

- 5-vuotiailla ja sitä vanhemmilla tutkittavilla lymfadenopatian esiintymistiheyden raportoitiin olevan suurempi tehosteannoksen jälkeen ( $\leq 2,8\%$ ) kuin ensimmäisten rokoteannosten jälkeen ( $\leq 0,9\%$ ).
- Angioödeeman esiintymistiheysluokka oli harvinainen.
14. marraskuuta 2020 mennessä kliinisten tutkimusten turvallisuusseuranta-aikana akuuttia perifeeristä kasvohalvausta (eli pareesia) raportoitiin neljällä rokotetta saaneella COVID-19-mRNA-rokoteryhmässä. Kasvohalvaus alkoi päivänä 37 ensimmäisen rokoteannoksen jälkeen (rokotettu ei saanut toista annosta) ja päivinä 3, 9 ja 48 toisen annoksen jälkeen. Akuuttia perifeeristä kasvohalvausta (eli pareesia) ei raportoitu lumerokotteen saaneessa ryhmässä.
- Haittavaikutus määritetty myyntitulon jälkeen.
- Koskee käsivartta, johon rokote annettiin.
- Kuumeen esiintymistiheys oli suurempi 2. annoksen kuin 1. annoksen jälkeen.
- Markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu kasvojen turvotusta rokotteen saaneilla henkilöillä, joille on aiemmin annettu ihonalaisia täyteaineinjektioita.
- Injektio kohdan punoituksen esiintymistiheys oli suurempi (hyvin yleinen) 6 kuukauden – 11 vuoden ikäisillä tutkittavilla.
- Ihottuman esiintymistiheysluokka oli 6–23 kuukauden ikäisillä tutkittavilla yleinen.
- Ruokahalun heikentymisen esiintymistiheysluokka oli 6–23 kuukauden ikäisillä tutkittavilla hyvin yleinen.
- Ärtyisyys, aristus injektio kohdassa ja uneliaisuus koskevat 6–23 kuukauden ikäisiä tutkittavia.
- Useimmat tapaukset eivät ole olleet vakavia, ja ne ovat olleet ohimeneviä.

#### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

##### Sydänlihastulehdus ja sydänpussitulehdus

Comirnaty-rokotuksen jälkeinen sydänlihastulehduksen riski on suurin nuorilla miehillä (ks. kohta 4.4).

Kahdessa laajassa eurooppalaisessa farmakoepidemiologisessa tutkimuksessa arvioitiin nuorten miesten suurentunutta sairastumisriskiä toisen Comirnaty-annoksen jälkeen. Yksi tutkimus osoitti, että seitsemän päivän kuluttua toisesta annoksesta 12–29-vuotiailla miehillä esiintyi noin 0,265 (95 %:n luottamusväli 0,255–0,275) sydänlihastulehdustapausta enemmän 10 000:ta henkilöä kohti kuin



rokottamattomilla henkilöillä. Toinen tutkimus osoitti, että 28 päivän kuluttua toisesta annoksesta 12–29-vuotiailla miehillä esiintyi noin 0,56 (95 %:n luottamusväli 0,37–0,74) ylimääräistä sydänlihastulehdusta 10 000:ta kohti rokottamattomiin henkilöihin verrattuna.

Rajalliset tiedot viittaavat siihen, että Comirnaty-rokotteen jälkeisen sydänlihäs- ja sydänpussitulehduksen riski on alhaisempi 5–11-vuotiailla kuin 12–17 -vuotiailla.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta ja ilmoittavan eränumeron, jos se on saatavilla.

### **4.9 Yliannostus**

Yliannostustietoja on saatavilla 52 tutkittavasta, jotka saivat kliinisessä tutkimuksessa laimennusvirheen vuoksi 58 mikrogrammaa Comirnaty-rokotetta. Rokotteen saaneet eivät raportoineet reaktogeenisuuden tai haittavaikutusten lisääntymisestä.

Yliannostustapauksissa suositellaan tarkkailemaan elintoimintoja ja antamaan oireenmukaista hoitoa.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: rokotteet, virusrokotteet, ATC-koodi: J07BN01

#### Vaikutusmekanismi

Comirnaty-valmisteen nukleosidimuokattu lähetti-RNA on pakattu lipidinanopartikkeleihin, jotka mahdollistavat ei-replikoituvan RNA:n toimittamisen isäntäsoluihin, jotta SARS-CoV-2-viruksen S-antigeenin suora lyhytaikainen ekspressio on mahdollista. mRNA koodaa kalvoankkuroitua täyspitkää S-antigeenia, jossa on kaksi pistemutaatiota keskiheliksissä. Näiden kahden aminohapon mutaatio proliiniksi lukitsee S-proteiinin antigeenisesti suosiolliseen prefuusiokonformaatioon. Rokote saa aikaan sekä neutraloivan vasta-ainevasteen että soluvälitteisen immuunivasteen piikkiantigeenia (S) vastaan. Vasteet voivat suojata COVID-19:ltä.

#### Teho

##### *Omikronia vastaan mukautettu Comirnaty*

*Immunogeenisuus 6 kuukauden – 4 vuoden ikäisillä lapsilla ja imeväisillä – tehosteannoksen (neljäs annos) jälkeen*

Tutkimuksen 6 alaryhmän analyysissä 60 6 kuukauden – 4 vuoden ikäistä osallistujaa, jotka olivat aiemmin saaneet kolme Comirnaty-annosta, 3 mikrogrammaa/annos injektiokonsentraatti, dispersiota varten, saivat Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mikrogrammaa) -tehosteen (neljännen annoksen). Tulokset sisältävät immunogeenisuustiedot 6 kuukauden – 4 vuoden ikäisten osallistujien vertailualaryhmästä tutkimuksessa 3, jotka saivat kolme Comirnaty-annosta, 3 mikrogrammaa/annos injektiokonsentraatti, dispersiota varten.

Yhden kuukauden kuluttua tehosteannoksesta (neljäs annos), Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mikrogrammaa) -tehosteannos sai aikaan suuremmat Omicron BA.4-5 -spesifiset neutraloivat titterit (lähtötilanteen SARS-CoV-2-statuksesta riippumatta), verrattuna tittereihin vertailuryhmässä, joka sai 3 annosta 3 mikrogrammaa/annos injektiokonsentraatti, dispersiota varten. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mikrogrammaa) sai myös aikaan samanlaisia referenssikantaspesifisiä tittereitä verrattuna tittereihin vertailuryhmässä.

Rokotteen immunogeenisuustulokset tehosteannoksen jälkeen 6 kuukauden – 4 vuoden ikäisillä osallistujilla esitetään taulukossa 2.

**Taulukko 2. Geometriset keskititterit – Tutkimuksen 6 alaryhmä – osallistujat, joilla oli tai ei ollut todisteita infektiosta – 6 kuukauden – 4-vuoden ikäiset – arviointikelpoinen immunogeenisuuspopulaatio**

SARS-CoV-2-neutralointimääritys	Ikäryhmä	Näytteenoton ajankohta <sup>a</sup>	Rokoteryhmä (määritetty/satunnaistettu)			
			Tutkimus 6 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 1,5/1,5 mikrog Annos 4 ja 1 kuukausi annoksen 4 jälkeen		Tutkimus 3 Comirnaty 3 mikrog Annos 3 ja 1 kuukausi annoksen 3 jälkeen	
			n <sup>b</sup>	GMT <sup>c</sup> (95 % CI <sup>c</sup> )	n <sup>b</sup>	GMT <sup>c</sup> (95 % CI <sup>c</sup> )
Omicron BA.4-5 - NT50 (titteri) <sup>d</sup>	6 kuukautta – 4 vuotta	Ennen rokotusta	54	192,5 (120,4, 307,8)	54	70,5 (51,1, 97,2)
		1 kuukausi	58	1 695,2 (1 151,8, 2 494,9)	54	607,9 (431,1, 857,2)
Referenssikanta - NT50 (titteri) <sup>d</sup>	6 kuukautta – 4 vuotta	Ennen rokotusta	57	2 678,1 (1 913,0, 3 749,2)	53	776,8 (536,4, 1 125,0)
		1 kuukausi	58	9 733,0 (7 708,2, 12 289,6)	53	9 057,3 (7 223,4, 11 356,8)

Lyhenteet: CI = luottamusväli; GMT = geometrinen keskititteri; LLOQ = alempi määrittämiss raja; NT50 = 50 % neutraloiva titteri; SARS CoV-2 = koronavirus 2:n aiheuttama vaikea akuutti hengitystieoireyhtymä.

- Tutkimussuunnitelmassa määritelty ajankohta verinäytteen ottamiselle.
- n = Osallistujien lukumäärä, joilta oli saatavilla päteviä ja varmoja määrittämistuloksia valituille määrityksille annettuna ajankohtana.
- GMT-arvot ja kaksisuuntaiset 95 %:n luottamusvälit laskettiin korottamalla potenssiin titterien logaritmikeskiarvot ja vastaavat luottamusvälit (perustuu Studentin t-jakaumaan). LLOQ:n alapuolelle jäävien määritystulosten arvoksi määritettiin  $0,5 \times \text{LLOQ}$ .
- SARS-CoV-2 NT50 määritettiin käyttämällä validoitua 384-kuoppaista määritysalustaa (alkuperäinen kanta [USA-WA1/2020, eristetty tammikuussa 2020] ja Omicron B.1.1.529 alavariantti BA.4/BA.5).

*Immunogeenisuus 5–11-vuotiailla osallistujilla (ts. 5-vuotiailla – alle 12-vuotiailla) tehosteannoksen (neljäs annos) jälkeen*

Tutkimuksen 6 alaryhmän analyysissä 103 5–11-vuotiaista osallistujaa, jotka olivat aiemmin saaneet kahden annoksen perussarjan ja Comirnaty-tehosteannoksen, saivat Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -tehosteen (neljännen annoksen) Tulokset sisältävät immunogeenisuustiedot 5–11-vuotiaiden osallistujien vertailualaryhmästä tutkimuksessa 3, jotka saivat kolme Comirnaty-annosta. 5–11-vuotiaista osallistujista, jotka saivat neljännen Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -annoksen ja 5–11-vuotiaista osallistujista, jotka saivat kolmannen Comirnaty-annoksen, 57,3 % ja vastaavasti 58,4 % olivat SARS-CoV-2-positiivisia lähtötilanteessa.

Immuunivaste 1 kuukauden kuluttua tehosteannoksen (neljännen annoksen) saamisesta, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 sai aikaan yleisesti samanlaiset Omicron BA.4/BA.5-spesifiset neutraloivat titterit verrattuna tittereihin vertailuryhmässä, joka sai kolme Comirnaty-annosta. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 sai myös aikaan samanlaisia referenssikantaspesifisiä tittereita vertailuryhmän tittereihin verrattuna.

Rokotteen immunogeenisuustulokset tehosteannoksen jälkeen 5–11-vuotiailla osallistujilla esitetään taulukossa 3.

**Taulukko 3. Tutkimus 6 – Geometrinen keskiarvojen suhde ja geometriset keskititterit – osallistujat, joilla oli tai ei ollut todisteita infektiosta – 5–11-vuotiaat – arviointikelpoinen immunogeenisuuspopulaatio**

SARS-CoV-2-neutralointimääritys	Näytteenot on ajankohta <sup>a</sup>	Rokoteryhmä (määrätty/satunnaistettu)				
		Tutkimus 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5) 10 mikrogrammaa Annos 4 ja 1 kuukausi annoksen 4 jälkeen		Tutkimus 3 Comirnaty 10 mikrogrammaa Annos 3 ja 1 kuukausi annoksen 3 jälkeen		Tutkimus 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5)/Comirnaty 10 mikrogrammaa
		n <sup>b</sup>	GMT <sup>c</sup> (95 % CI <sup>c</sup> )	n <sup>b</sup>	GMT <sup>c</sup> (95 % CI <sup>c</sup> )	GMR <sup>d</sup> (95 % CI <sup>d</sup> )
Omicron BA.4-5 - NT50 (titteri) <sup>e</sup>	Ennen rokotusta	102	488,3 (361,9, 658,8)	112	248,3 (187,2, 329,5)	-
	1 kuukausi	102	2 189,9 (1 742,8, 2 751,7)	113	1 393,6 (1 175,8, 1 651,7)	1,12 (0,92, 1,37)
Referenssikanta - NT50 (titteri) <sup>e</sup>	Ennen rokotusta	102	2 904,0 (2 372,6, 3 554,5)	113	1 323,1 (1 055,7, 1 658,2)	-
	1 kuukausi	102	8 245,9 (7 108,9, 9 564,9)	113	7 235,1 (6 331,5, 8 267,8)	-

Lyhenteet: CI = luottamusväli; GMR = geometrinen keskiarvojen suhde; GMT = geometrinen keskititteri; LLOQ = alempi määrittämiss raja; LS = pienin neliösumma; N-sitoutuminen = SARS-CoV-2-nukleoproteiinin sitoutuminen; NT50 = 50 % neutraloiva titteri; SARS CoV-2 = koronavirus 2:n aiheuttama vaikea akuutti hengitystieoireyhtymä.

- Tutkimussuunnitelmassa määritelty ajankohta verinäytteen ottamiselle.
- n = Osallistujien lukumäärä, joilta oli saatavilla päteviä ja varmoja määrittämiss tuloksia valituille määrittämiss annettuna ajankohtana.
- GMT-arvot ja kaksisuuntaiset 95 %:n luottamusvälit laskettiin korottamalla potenssiin titterien logaritmikeskiarvot ja vastaavat luottamusvälit (perustuu Studentin t-jakaumaan). LLOQ:n alapuolelle jäävien määrittämiss tulosten arvoksi määritettiin  $0,5 \times \text{LLOQ}$ .
- GMT-arvot ja kaksisuuntaiset luottamusvälit laskettiin korottamalla potenssiin määrittämiss LS-keskiarvojen ja vastaavien luottamusvälien ero, perustuen analyysiin logaritmitransformoiduista analyysituloksista käyttäen lineaarista regressiomallia, jossa kovariaatteina ovat lähtötilanteen logaritmitransformoidut neutraloivat titterit, lähtötilanteen jälkeinen infektiostatus, ja rokoteryhmä.
- SARS-CoV-2 NT50 määritettiin käyttämällä validoitua 384-kuoppaista määrittämiss alustaa (alkuperäinen kanta [USA WA1/2020, eristetty tammikuussa 2020] ja Omicron B.1.1.529 -alavariantti BA.4/BA.5).

#### *Immunogeenisuus vähintään 12-vuotiailla osallistujilla – tehosteannoksen (neljännen annoksen) jälkeen*

Tutkimuksen 5 alaryhmän analyysissä 105 12–17-vuotiaasta osallistujaa, 297 18–55 vuotiaasta osallistujaa, ja 286 vähintään 56-vuotiaasta osallistujaa, jotka olivat aiemmin saaneet kahden annoksen Comirnaty-perussarjan ja tehosteannoksen, saivat Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -tehosteen (neljännen annoksen). 12–17 vuotiaista osallistujista 75,2 %, 18–55 vuotiaista osallistujista 71,7 %, ja vähintään 56-vuotiaista osallistujista 61,5 % oli lähtötilanteessa SARS-CoV-2-positiivisia.

Analyysit, jotka perustuivat 50 % Omicron BA.4-5:stä ja referenssikannasta neutraloivien vasta-ainetitterien (NT50) arviointiin vähintään 56-vuotiailla osallistujilla, jotka saivat Original/Omicron BA.4-5 -tehosteen (neljännen annoksen) tutkimuksessa 5, verrattuna osallistujien alaryhmään tutkimuksesta 4, jotka saivat Comirnaty-tehosteen (neljännen annoksen), osoittivat Comirnaty Original/Omicron BA.4-5:n paremmuuden (superiority) geometrinen keskiarvojen suhteen (GMR) osalta suhteessa Comirnaty-valmisteseen, ja samanveroisuuden perustuen eroihin serovasteprosenteissa anti-Omicron BA.4-5 -vasteen osalta, ja samanveroisuuden referenssikantaa vastaan muodostuneen immuunivasteen osalta, GMR:n perusteella (taulukko 4).

NT-50-analyysit Omicron BA.4/BA.5:tä vastaan 18–55-vuotiailla osallistujilla, verrattuna vähintään 56-vuotiaisiin osallistujiin, jotka saivat Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -tehosteen (neljäs annos) tutkimuksessa 5, osoittivat samanveroisuuden anti-Omicron BA.4-5 -vasteen suhteen 18–55-vuotiailla, verrattuna vähintään 56-vuotiaisiin osallistujiin, sekä geometrinen keskiarvojen suhteen (GMR) että serovasteprosenttien erojen suhteen (taulukko 4).

Tutkimuksessa arvioitiin myös anti-Omicron BA.4-5 SARS-CoV-2-vasteen ja referenssikantaa vastaan muodostuneen vasteen NT50-taso ennen rokotusta ja 1 kuukausi rokotuksen jälkeen osallistujilla, jotka saivat tehosteen (neljäs annos) (taulukko 5).

**Taulukko 4. SARS-CoV-2 GMT:t (NT50) ja ero serovasteessa prosenttiyksikköinä osallistujilla 1 kuukauden kuluttua rokotussarjasta – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tutkimuksesta 5 ja Comirnaty tutkimuksen 4 alaryhmästä – osallistujat, joilla oli tai ei ollut todisteita SARS-CoV-2 infektiosta – arviointikelpoinen immunogeenisuuspopulaatio**

SARS-CoV-2 GMT:t (NT50) 1 kuukausi rokotussarjan jälkeen								
SARS-CoV-2-neutralointimääritys	Tutkimus 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Tutkimuksen 4 alaryhmä Comirnaty		Ikäryhmien vertailu	Rokoteryhmien vertailu
	18–55-vuotiaat		Vähintään 56- vuotiaat		Vähintään 56- vuotiaat		Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 18–55- vuotiaat/≥ 56- vuotiaat	≥ 56-vuotiaat Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 /Comirnaty
	n <sup>a</sup>	GMT <sup>c</sup> (95 % CI <sup>c</sup> )	n <sup>a</sup>	GMT <sup>b</sup> (95 % CI <sup>b</sup> )	n <sup>a</sup>	GMT <sup>b</sup> (95 % CI <sup>b</sup> )	GMR <sup>c</sup> (95 % CI <sup>c</sup> )	GMR <sup>c</sup> (95 % CI <sup>c</sup> )
Omicron BA.4-5 - NT50 (titteri) <sup>d</sup>	297	4 455,9 (3 851,7, 5 154,8)	284	4 158,1 (3 554,8, 4 863,8)	282	938,9 (802,3, 1 098,8)	0,98 (0,83, 1,16) <sup>e</sup>	2,91 (2,45, 3,44) <sup>f</sup>
Referenssikanta – NT50 (titteri) <sup>d</sup>	-	-	286	16 250,1 (14 499,2, 18 212,4)	289	10 415,5 (9 366,7, 11 581,8)	-	1,38 (1,22, 1,56) <sup>g</sup>
Serovasteen saaneiden osallistujien prosentiosuuksien erot 1 kuukausi rokotussarjan jälkeen								
SARS-CoV-2-neutralointimääritys	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Tutkimuksen 4 alaryhmä Comirnaty		Ikäryhmien vertailu	Rokoteryhmien vertailu ≥ 56-vuotiaat
	18–55-vuotiaat		Vähintään 56- vuotiaat		Vähintään 56- vuotiaat		Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 18–55- vuotiaat/≥ 56	Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 /Comirnaty
	N <sup>h</sup>	n <sup>i</sup> (%) (95 % CI <sup>k</sup> )	N <sup>h</sup>	n <sup>i</sup> (%) (95 % CI <sup>k</sup> )	N <sup>h</sup>	n <sup>i</sup> (%) (95 % CI <sup>i</sup> )	Ero <sup>k</sup> (95 % CI <sup>i</sup> )	Ero <sup>k</sup> (95 % CI <sup>i</sup> )
Omicron BA.4-5 - NT50 (titteri) <sup>d</sup>	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) <sup>m</sup>	26,77 (19,59, 33,95) <sup>n</sup>

Lyhenteet: CI = luottamusväli; GMR = geometrinen keskiarvojen suhde; GMT = geometrinen keskititteri; LLOQ = alempi määrittelyraja; LS: pienin neliösumma; NT50 = 50 % neutraloiva titteri; SARS CoV-2 = koronavirus 2:n aiheuttama vaikea akuutti hengitystieoireyhtymä.

Huomautus: Serovaste määriteltiin ≥ 4-kertaistumiseksi lähtötilanteesta. Jos lähtötilanteen arvo jäi LLOQ:n alapuolelle, rokotteen jälkeen tehdyssä mittauksessa saatu tulos ≥ 4 × LLOQ määriteltiin serovasteeksi.

- n = Osallistujien lukumäärä, joilta oli saatavilla päteviä ja varmoja määrittelytuloksia tietyssä määrittelyssä annettuna näytteenoton ajankohtana.
- GMT-arvot ja kaksisuuntaiset 95 %:n luottamusvälit laskettiin korottamalla potenssiin titterien logaritmikeskiarvot ja vastaavat luottamusvälit (perustuu Studentin t-jakaumaan). LLOQ:n alapuolelle jäävien määrittelytulosten arvoksi määritettiin 0,5 × LLOQ.

- c. GMR-arvot ja kaksisuuntaiset 95 %:n luottamusvälit laskettiin korottamalla potenssiin LS-keskiarvojen ja vastaavien luottamusvälien ero, perustuen logaritmisesti muunnettujen neutraloivien titterien analyysiin, jossa käytettiin lineaarista regressiomallia, termeinä lähtötilanteen neutraloiva titteri (logaritminen asteikko) ja rokoteriikki tai ikäryhmä.
- d. SARS-CoV-2 NT50 määritettiin käyttämällä validoitua 384-kuoppaista määrittelyalustaa (alkuperäinen kanta [USA-WA1/2020, eristetty tammikuussa 2020] ja Omicron B.1.1.529 -alavariantti BA.4/BA.5).
- e. Samanveroisuus todetaan, jos GMR:n kaksisuuntaisen 95 %:n luottamusvälin alaraja on yli 0,67.
- f. Paremmuus todetaan, jos GMR:n kaksisuuntaisen 95 %:n luottamusvälin alaraja on yli 1.
- g. Samanveroisuus todetaan, jos GMR:n kaksisuuntaisen 95 %:n luottamusvälin alaraja on yli 0,67 ja GMR:n piste-estimaatti on  $\geq 0,8$ .
- h. N = Niiden osallistujien lukumäärä, joilla on päteviä ja varmoja määrittelytuloksia tietyssä määrittelyssä sekä ajankohtana ennen rokotusta ja annettuna näytteenoton ajankohtana. Tämä arvo on nimittäjä prosenttiosuuden laskemisessa.
- i. n = Niiden osallistujien lukumäärä, joilla on serovaste tietyssä määrittelyssä annettuna näytteenoton ajankohtana.
- j. Eksakti kaksisuuntainen luottamusväli, joka perustuu Clopper-Pearsonin menetelmään.
- k. Suhteellisten osuuksien ero, joka ilmaistaan prosenttilukuna.
- l. Kaksisuuntainen luottamusväli, joka perustuu Miittisen ja Nurmisen menetelmällä lasketulle suhteellisten osuuksien erolle, ositettu lähtötilanteen neutraloivan titterin kategorian mukaan ( $<$  mediaani,  $\geq$  mediaani) Lähtötilanteen neutraloivien tittereiden mediaani laskettiin perustuen yhdistettyihin tietoihin kahdessa vertailuryhmässä.
- m. Samanveroisuus todetaan, jos serovasteen saaneiden osallistujien prosenttiosuuksien eron kaksisuuntaisen 95 % luottamusvälin alaraja on  $> -10$  %.
- n. Samanveroisuus todetaan, jos serovasteen saaneiden osallistujien prosenttiosuuksien eron kaksisuuntaisen 95 % luottamusvälin alaraja on  $> -5$  %.

**Taulukko 5. Tittereiden geometriset keskiarvot – Tutkimuksen 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -alaryhmät –ennen tehostetta (neljäs annos) ja 1 kuukausi tehosteen jälkeen – vähintään 12-vuotiaat osallistujat – todisteita tai ei todisteita infektioista - arviointikelpoinen immunogeenisuus -populaatio**

SARS-CoV-2-neutralointi-määrittely	Näytteenoton ajankohta <sup>a</sup>	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5					
		12–17-vuotiaat		18–55-vuotiaat		Vähintään 56-vuotiaat	
		n <sup>b</sup>	GMT <sup>c</sup> (95 % CI <sup>e</sup> )	n <sup>b</sup>	GMT <sup>c</sup> (95 % CI <sup>e</sup> )	n <sup>b</sup>	GMT <sup>c</sup> (95 % CI <sup>e</sup> )
Omicron BA.4-5 - NT50 (titteri) <sup>d</sup>	Ennen rokotusta	104	1 105,8 (835,1, 1 464,3)	294	569,6 (471,4, 688,2)	284	458,2 (365,2, 574,8)
	1 kuukausi	105	8 212,8 (6 807,3, 9 908,7)	297	4 455,9 (3 851,7, 5 154,8)	284	4 158,1 (3 554,8, 4 863,8)
Referenssikanta – NT50 (titteri) <sup>d</sup>	Ennen rokotusta	105	6 863,3 (5 587,8, 8 430,1)	296	4 017,3 (3 430,7, 4 704,1)	284	3 690,6 (3 082,2, 4 419,0)
	1 kuukausi	105	23 641,3 (20 473,1, 27 299,8)	296	16 323,3 (14 686,5, 18 142,6)	286	16 250,1 (14 499,2, 18 212,4)

Lyhenteet: CI = luottamusväli; GMT = geometrinen keskititteri; LLOQ = alempi määrittelyraja; NT50 = 50 % neutraloiva titteri; SARS CoV-2 = koronavirus 2:n aiheuttama vaikea akuutti hengitystieoireyhtymä.

- a. Tutkimussuunnitelmassa määritelty ajankohta verinäytteen ottamiselle.
- b. n = Osallistujien lukumäärä, joilta oli saatavilla päteviä ja varmoja määrittelytuloksia valituille määrittelyille annettuna ajankohtana.
- c. GMT-arvot ja kaksisuuntaiset 95 %:n luottamusvälit laskettiin korottamalla potenssiin titterien logaritmikeskiarvot ja vastaavat luottamusvälit (perustuu Studentin t-jakaumaan). LLOQ:n alapuolelle jäävien määrittelytulosten arvoksi määritettiin  $0,5 \times$  LLOQ.
- d. SARS-CoV-2 NT50 määritettiin käyttämällä validoitua 384-kuoppaista määrittelyalustaa (alkuperäinen kanta [USA-WA1/2020, eristetty tammikuussa 2020] ja Omicron B.1.1.529 -alavariantti BA.4/BA.5).

### Comirnaty

Tutkimus 2 on vaiheen 1/2/3 monikeskustehotutkimus, joka on satunnaistettu, monikansallinen, lumelääkekontrolloitu, tarkkailijasokkoutettu annoksen löytämiseksi ja rokote kandidaatin valitsemiseksi vähintään 12-vuotiailla henkilöillä tehty tutkimus. Satunnaistus ositettiin iän mukaan: 12–15-vuotiaat, 16–55-vuotiaat ja vähintään 56-vuotiaat niin, että vähintään 40 % osallistujista oli  $\geq 56$ -vuotiaiden ositteessa. Tutkimukseen ei otettu immuunipuutteisia henkilöitä tai henkilöitä, joilla oli aiempi kliininen tai mikrobiologinen COVID-19-diagnoosi. Tutkimukseen otettiin osallistujia, joilla oli hyvässä hoitotasapainossa oleva perussairaus (joka ei edellyttänyt merkittävää hoidon muuttamista tai pahenemisvaiheen vuoksi sairaalahoitoa 6 viikon aikana ennen tutkimukseen

rekrytointia), sekä osallistujia, joilla oli tunnetusti hoitotasapainossa oleva HIV-infektio, hepatiitti C -virus (HCV) tai hepatiitti B -virus (HBV).

Teho vähintään 16-vuotiailla henkilöillä – 2 annoksen jälkeen

Tutkimuksen 2 vaiheen 2/3 osiossa, joka perustui 14. marraskuuta 2020 mennessä kertyneisiin tietoihin, noin 44 000 osallistujaa satunnaistettiin tasaisesti saamaan joko kaksi ensimmäistä käyttöön hyväksyttyä COVID-19-mRNA-rokoteannosta tai kaksi lumerokoteannosta. Tehoanalyyseissa oli mukana henkilöitä, jotka saivat toisen rokotuksen 19–42 vuorokauden kuluttua ensimmäisestä rokotuksesta. Suurin osa (93,1 %) rokotteeseen saajista sai toisen annoksen 19-23 vuorokautta ensimmäisen annoksen jälkeen. Osallistujia on suunniteltu seurattavan enintään 24 kuukautta 2. annoksen jälkeen COVID-19-suojan turvallisuuden ja tehon arvioimiseksi. Kliinisessä tutkimuksessa lumerokote ja COVID-19-mRNA-rokote voitiin antaa vähintään 14 vuorokautta ennen influenssarokotetta tai vähintään 14 vuorokautta sen jälkeen. Kliinisessä tutkimuksessa lumerokote tai COVID-19-mRNA-rokote voitiin antaa vähintään 60 vuorokautta ennen veri- tai plasmatuotteiden tai immunoglobuliinien antamista tai vähintään 60 vuorokautta sen jälkeen tutkimuksen päättymiseen asti.

Ensisijaisen päätetapahtuman, tehon, analyysiryhmään sisältyi 36 621 vähintään 12-vuotiasta (18 242 COVID-19-mRNA-rokoteryhmässä ja 18 379 lumerokoteryhmässä), joilla ei ollut merkkejä aiemmasta SARS-CoV-2-infektiosta 7. päivänä toisen annoksen jälkeen. Lisäksi 134 tutkittavaa oli iältään 16–17 vuotta (66 COVID-19-mRNA-rokoteryhmässä ja 68 lumerokotteen saaneessa ryhmässä) ja 1 616 tutkittavaa vähintään 75-vuotiaita (804 COVID-19 m-RNA-rokoteryhmässä ja 812 lumerokotteen saaneessa ryhmässä).

Ensisijaisen tehoanalyysin hetkellä osallistujia oli seurattu oireisen COVID-19:n varalta yhteensä 2 214 henkilövuotta COVID-19-mRNA-rokoteryhmässä ja yhteensä 2 222 henkilövuotta lumerokoteryhmässä.

Kliinisesti merkityksellisiä eroja ei rokotteeseen yleisessä tehossa ollut osallistujilla, joilla oli yksi tai useampi samanaikainen vaikean COVID-19:n riskiä lisäävä perussairaus (esim. astma, painoindeksi (BMI)  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, krooninen keuhkosairaus, diabetes mellitus, korkea verenpaine).

Tiedot rokotteeseen tehosta esitetään taulukossa 6.

**Taulukko 6. Rokotteen teho – COVID-19:n ilmeneminen vähintään 7 vuorokautta 2. annoksen jälkeen ikäryhmittäin – osallistujat, joilla ei ollut todisteita infektiosta ennen kuin 2. annoksesta oli kulunut 7 vuorokautta – arvioitavissa oleva tehopopulaatio (7 vuorokautta)**

<b>COVID-19:n ilmeneminen vähintään 7 vuorokautta 2. annoksen jälkeen osallistujilla, joilla ei ollut todisteita aiemmasta SARS-CoV-2-infektiosta*</b>			
<b>Alaryhmä</b>	<b>COVID-19-mRNA-rokote N<sup>a</sup> = 18 198 tapausta n<sup>1b</sup> Seuranta-aika<sup>c</sup> (n<sup>2d</sup>)</b>	<b>Lumerokote N<sup>a</sup> = 18 325 tapausta n<sup>1b</sup> Seuranta-aika<sup>c</sup> (n<sup>2d</sup>)</b>	<b>Rokotteen teho % (95 %-n CI)<sup>e</sup></b>
Kaikki osallistujat	8 2,214 (17 411)	162 2,222 (17 511)	95,0 (90,0; 97,9)
16–64-vuotiaat	7 1,706 (13 549)	143 1,710 (13 618)	95,1 (89,6; 98,1)
Vähintään 65-vuotiaat	1 0,508 (3 848)	19 0,511 (3 880)	94,7 (66,7; 99,9)
65–74-vuotiaat	1 0,406 (3 074)	14 0,406 (3 095)	92,9 (53,1; 99,8)
Vähintään 75-vuotiaat	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1; 100,0)

Huomautus: Vahvistetut tapaukset määritettiin käänteistranskriptiopolymeraasiketjureaktiolla (RT-PCR) ja vähintään yhdellä COVID-19:ään viittaavalla oireella [\*Tapauksen määritelmä: (vähintään yksi seuraavista) kuume, uusi tai voimistunut yskä, uusi tai lisääntynyt hengenahdistus, vilunväristykset, uusi tai lisääntynyt lihaskipu, uusi maku- tai hajuaistin häviäminen, kurkkukipu, ripuli tai oksentelu.]

\* Analyysiin sisällytettiin osallistujia, joilla ei ollut serologisia tai virologisia todisteita (ennen kuin viimeisestä annoksesta oli kulunut 7 vuorokautta) aiemmasta SARS-CoV-2-infektiosta (eli negatiivinen N-proteiiniin sitoutuva vasta-aine [seerumi] käynnillä 1, eikä nukleiinihappojen amplifikaatiotestillä (NAAT) (nenänielunäyte) todettua SARS-CoV-2-infektiota käynneillä 1 ja 2), ja jotka saivat negatiivisen tuloksen NAAT-testistä (nenänielunäyte) kaikilla aikataulun ulkopuolisilla käynneillä, jotka järjestettiin ennen kuin 2. annoksesta oli kulunut 7 vuorokautta.

- N = Osallistujien lukumäärä ryhmässä.
- n1 = Päätetapahtuman määritelmän saavuttaneiden osallistujien lukumäärä.
- Kokonaisseuranta-aika 1 000 henkilövuotena kyseisen päätetapahtuman suhteen kaikilla osallistujilla, joilla oli mahdollisuus saavuttaa päätetapahtuma. COVID-19-tapausten keräysjakso alkoi 7 vuorokauden kuluttua annoksen 2 saamisesta ja päättyi seurantajakson loppuun.
- n2 = Osallistujien määrä, joilla oli mahdollisuus saavuttaa päätetapahtuma.
- Rokotteen tehon kaksisuuntainen luottamusväli (CI) määritettiin Clopper-Pearsonin menetelmällä ja on mukautettu seuranta-aikaan. Luottamusväliä (CI) ei ole korjattu kerrannaisuuden osalta.

COVID-19-mRNA-rokotteen teho ensimmäisen COVID-19-sairauden estämisessä vähintään 7 vuorokautta 2. annoksen jälkeen oli 94,6 % (95 %:n luottamusväli 89,6–97,6 %) verrattuna lumerokotteeseen, kun tutkittiin vähintään 16-vuotiaita, joilla oli tai ei ollut todisteita aiemmasta SARS CoV-2-infektiosta.

Lisäksi ensisijaisen päätetapahtuman alaryhmäanalyysit osoittivat tehon piste-estimaattien olevan samankaltaisia sukupuolesta ja etnisestä ryhmästä riippumatta ja osallistujilla, joilla oli samanaikaisten sairauksiensa takia suuri vaikean COVID-19:n riski.

Päivitettyihin tehoanalyysiin sisällytettiin sokkoutetun lumekontrolloidun seurannan aikana kertyneet uudet vahvistetut COVID-19-tapaukset, ja tehopopulaation osalta ne edustavat enintään 6 kuukauden pituista ajanjaksoa 2. annoksen jälkeen.

Päivitetty tiedot rokotteen tehosta esitetään taulukossa 7.

**Taulukko 7. Rokotteen teho – COVID-19:n ilmeneminen vähintään 7 vuorokautta 2. annoksen jälkeen ikäryhmittäin – osallistujat, joilla ei ollut todisteita aiemmasta SARS-CoV-2-infektiosta\* ennen kuin 2. annoksesta oli kulunut 7 vuorokautta – arvioitavissa oleva tehopopulaatio (7 vuorokautta) lumekontrolloidun seurantajakson aikana**

<b>Alaryhmä</b>	<b>COVID-19-mRNA-rokote N<sup>a</sup> = 20 998 tapausta n1<sup>b</sup> Seuranta-aika<sup>c</sup> (n2<sup>d</sup>)</b>	<b>Lumerokote N<sup>a</sup> = 21 096 tapausta n1<sup>b</sup> Seuranta-aika<sup>c</sup> (n2<sup>d</sup>)</b>	<b>Rokotteen teho % (95 %:n CI<sup>e</sup>)</b>
Kaikki osallistujat <sup>f</sup>	77 6,247 (20 712)	850 6,003 (20 713)	91,3 (89,0; 93,2)
16–64-vuotiaat	70 4,859 (15 519)	710 4,654 (15 515)	90,6 (87,9; 92,7)
Vähintään 65-vuotiaat	7 1,233 (4 192)	124 1,202 (4 226)	94,5 (88,3; 97,8)
65–74-vuotiaat	6 0,994 (3 350)	98 0,966 (3 379)	94,1 (86,6; 97,9)
Vähintään 75-vuotiaat	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

Huomautus: Vahvistetut tapaukset määritettiin käänteistranskriptiopolymeraasiketjureaktiolla (RT-PCR) ja vähintään yhdellä COVID-19:ään viittaavalla oireella (oireita olivat kuume, uusi tai voimistunut yskä, uusi tai lisääntynyt hengenahdistus, vilunväristykset, uusi tai lisääntynyt lihaskipu, uusi maku- tai hajuaistin häviäminen, kurkkukipu, ripuli, oksentelu).

- \* Analyysiin sisällytettiin osallistujia, joilla ei ollut todisteita aiemmasta SARS-CoV-2-infektiosta (eli negatiivinen N-proteiiniin sitoutuva vasta-aine [seerumi] käynnillä 1, eikä NAAT-testillä (nenänielunäyte) todettua SARS-CoV-2-infektiota käynneillä 1 ja 2), ja jotka saivat negatiivisen tuloksen NAAT-testistä (nenänielunäyte) kaikilla aikataulun ulkopuolisilla käynneillä, jotka järjestettiin ennen kuin 2. annoksesta oli kulunut 7 vuorokautta.
- N = Osallistujien lukumäärä ryhmässä.
  - n1 = Päätetapahtuman määritelmän saavuttaneiden osallistujien lukumäärä.
  - Kokonaisseuranta-aika 1 000 henkilövuotena kyseisen päätetapahtuman suhteen kaikilla osallistujilla, joilla oli mahdollisuus saavuttaa päätetapahtuma. COVID-19-tapausten keräysjakso alkoi 7 vuorokauden kuluttua annoksen 2 saamisesta ja päättyi seurantajakson loppuun.
  - n2 = Osallistujien määrä, joilla oli mahdollisuus saavuttaa päätetapahtuma.
  - Rokotteen tehon kaksisuuntainen 95 %:n luottamusväli (CI) määritettiin Clopper-Pearsonin menetelmällä ja on mukautettu seuranta-aikaan.
  - Mukaan lukien 12–15-vuotiailla osallistujilla vahvistetut tapaukset: COVID-19-mRNA-rokoteryhmässä 0, lumeryhmässä 16.

Päivitetystä tehoanalyysissä COVID-19-mRNA-rokotteen teho ensimmäisen COVID-19-sairauden estämisessä vähintään 7 vuorokautta 2. annoksen jälkeen oli 91,1 % (95 %:n luottamusväli 88,8–93,0 %) verrattuna lumerokotteeseen aikana, jolloin Wuhan/villityyppi- ja alfavariantit olivat vallitsevia viruskantoja, kun tutkittiin arviointikelpoista tehopopulaatiota, jolla oli tai ei ollut todisteita aiemmasta SARS CoV-2-infektiosta.

Lisäksi päivitettyt tehon alaryhmäanalyysit osoittivat tehon piste-estimaattien olevan samankaltaisia sukupuolesta, etnisestä ryhmästä ja maantieteellisestä sijainnista riippumatta ja osallistujilla, joilla oli samanaikaisten sairauksien ja liikalihavuuden takia suuri vaikean COVID-19:n riski.

#### *Teho vaikean COVID-19-sairauden estämisessä*

Toissijaisten tehon päätetapahtumien päivitetty tehoanalyysit tukivat oletusta, että COVID-19-mRNA-rokotteesta on hyötyä vaikean COVID-19-sairauden estämisessä.

Rokotteen teho vaikean COVID-19-sairauden estämisessä esitetään 13. maaliskuuta 2021 saakka vain osallistujista, jotka olivat tai eivät olleet sairastaneet aiemmin SARS-CoV-2-infektio (taulukko 8), sillä COVID-19-tapausten lukumäärä osallistujilla, joilla ei ollut ollut aiempaa SARS-CoV-2-infektiota, oli sama kuin osallistujilla, jotka olivat tai eivät olleet sairastaneet aiemmin SARS-CoV-2-infektio sekä COVID-19-mRNA-rokotteen saaneissa ryhmässä että lumeryhmässä.

**Taulukko 8. Rokotteen teho – Yhdysvaltain elintarvike- ja lääkeviraston (FDA)\* määritelmän mukaisen vaikean COVID-19-sairauden ilmeneminen osallistujilla, jotka olivat tai eivät olleet sairastaneet aiemmin SARS-CoV-2-infektio 1. annoksen jälkeen tai vähintään 7 vuorokautta 2. annoksen jälkeen lumekontrolloidun seurantajakson aikana**

	COVID-19-mRNA-rokote Tapaukset n1 <sup>a</sup> Seuranta-aika (n2 <sup>b</sup> )	Lumerokote Tapaukset n1 <sup>a</sup> Seuranta-aika (n2 <sup>b</sup> )	Rokotteen teho % (95 %:n CI <sup>c</sup> )
1. annoksen jälkeen <sup>d</sup>	1 8,439 <sup>e</sup> (22 505)	30 8,288 <sup>e</sup> (22 435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 vuorokautta 2. annoksen jälkeen <sup>f</sup>	1 6,522 <sup>g</sup> (21 649)	21 6,404 <sup>g</sup> (21 730)	95,3 (70,9; 99,9)



Huomautus: Vahvistetut tapaukset määritettiin käänteistranskriptiopolymeraasiketjureaktiolla (RT-PCR) ja vähintään yhdellä COVID-19:ään viittaavalla oireella (oireita olivat kuume, uusi tai voimistunut yskä, uusi tai lisääntynyt hengenahdistus, vilunväristykset, uusi tai lisääntynyt lihaskipu, uusi maku- tai hajuaistin häviäminen, kurkkukipu, ripuli tai oksentelu).

- \* FDA:n määritelmän mukainen vaikea COVID-19 tarkoittaa vahvistettua COVID-19-sairautta ja vähintään yhtä seuraavista:
- levossa vaikean systeemisen sairauden kliinisiä merkkejä (hengitystiheys  $\geq 30$  hengitystä minuutissa, syketiheys  $\geq 125$  lyöntiä minuutissa, happisaturaatio  $\leq 93$  % huoneilmassa merenpinnan korkeudella tai valtimoveren happiosapaineen ja sisäänhengitysilman happipitoisuuden suhde  $< 300$  mmHg)
  - hengitysvajaus [määritellään suurivirtauksisen happihoidon, ei-invasiivisen ventilaation, mekaanisen ventilaation tai veren kehonulkoisen happeuttamisen (ECMO) tarpeeksi]
  - todisteita sokista (systolinen verenpaine  $< 90$  mmHg, diastolinen verenpaine  $< 60$  mmHg tai vasopressorien tarve)
  - merkittävä akuutti munuaisten, maksan tai hermoston toimintahäiriö
  - hoito teho-osastolla
  - kuolema.
- a.  $n_1$  = Päätetapahtuman määritelmän saavuttaneiden osallistujien lukumäärä.
- b.  $n_2$  = Osallistujien määrä, joilla oli mahdollisuus saavuttaa päätetapahtuma.
- c. Rokotteen tehon kaksisuuntainen luottamusväli (CI) määritettiin Clopper-Pearsonin menetelmällä ja on mukautettu seuranta-aikaan.
- d. Teho arvioitiin 1. annoksen perusteella koko käytettävissä olevasta (modifioidusta hoitoaikaan mukaisesta) tehopopulaatiosta, johon sisältyivät kaikki vähintään yhden tutkimusrokoteannoksen saaneet satunnaistetut osallistajat.
- e. Kokonaisseuranta-aika 1 000 henkilövuotena kyseisen päätetapahtuman suhteen kaikilla osallistujilla, joilla oli mahdollisuus saavuttaa päätetapahtuma. COVID-19-tapausten keräysjakso alkoi 1. annoksen saamisesta ja päättyi seurantajakson loppuun.
- f. Tehon arviointi perustui arviointikelpoiseen tehopopulaatioon (7 vuorokautta), johon sisältyivät kaikki soveltuvat satunnaistetut osallistajat, jotka olivat saaneet kaikki tutkimusrokoteannokset satunnaistetusti ennalta määritetyn aikaikkunan sisällä, ja joilla ei lääkärin arvion mukaan esiintynyt muita merkittäviä poikkeamia tutkimussuunnitelmasta.
- g. Kokonaisseuranta-aika 1 000 henkilövuotena kyseisen päätetapahtuman suhteen kaikilla osallistujilla, joilla oli mahdollisuus saavuttaa päätetapahtuma. COVID-19-tapausten keräysjakso alkoi 7 vuorokauden kuluttua annoksen 2 saamisesta ja päättyi seurantajakson loppuun.

#### *Teho ja immunogeenisuus 12–15-vuotiailla nuorilla – 2 annoksen jälkeen*

Tutkimuksen 2 alustavassa analyysissä 12–15-vuotiailla nuorilla (seuranta-ajan mediaani oli vähintään 2 kuukautta 2. annoksen jälkeen), joilla ei ollut todisteita aiemmasta infektiosta, rokotteen saaneilla 1 005 osallistujalla ei todettu yhtäkään tautitapausta, kun lumerokotteen saaneilla 978 osallistujalla todettiin 16 tapausta. Tehon piste-estimaatti on 100 % (95 %:n luottamusväli 75,3; 100,0). Niiden osallistujien joukossa, joilla oli tai ei ollut todisteita aiemmasta infektiosta, rokotteen saaneilla 1 119 osallistujalla todettiin 0 tapausta ja lumerokotteen saaneilla 1 110 osallistujalla todettiin 18 tapausta. Myös tämä osoittaa tehon piste-estimaatin olevan 100 % (95 %:n luottamusväli 78,1; 100,0).

Tehoanalyysija päivitettiin lisäämällä sokkoutetun lumelääkekontrolloidun seurantajakson aikana ilmenneitä uusia varmistettuja COVID-19-tapauksia, jolloin tehopopulaation seuranta-aika oli enintään 6 kuukautta 2. annoksen jälkeen.

Tutkimuksen 2 päivitettyssä tehoanalyysissä 12–15-vuotiailla nuorilla, joilla ei ollut todisteita aikaisemmasta infektiosta, 1 057 rokotetun osallistujan joukossa ei esiintynyt lainkaan tapauksia ja 1 030 lumerokotteen saaneen joukossa esiintyi 28 tapausta. Tehon piste-estimaatti on 100 % (95 %:n luottamusväli 86,8; 100,0) aikana, jolloin alfavariantti oli vallitseva viruskanta. Niillä osallistujilla, joilla joko oli tai ei ollut todisteita aikaisemmasta infektiosta, 1 119 rokotetun osallistujan joukossa ei esiintynyt lainkaan tapauksia ja 1 109 lumerokotteen saaneen joukossa esiintyi 30 tapausta. Myös tämä osoittaa tehon piste-estimaatin olevan 100 % (95 %:n luottamusväli 87,5; 100,0).

Tutkimuksessa 2 SARS-CoV-2:n neutraloivien titterien analyysi tehtiin 1 kuukausi toisen annoksen jälkeen osajoukolla, johon valittiin sattumanvaraisesti osallistujia, joilla ei ollut serologisia tai virologisia todisteita aiemmasta SARS-CoV-2-infektiosta siihen mennessä, kun toisen annoksen saamisesta oli kulunut 1 kuukausi. 12–15-vuotiaiden nuorten ( $n = 190$ ) vastetta verrattiin 16–25-

vuotiaiden osallistujien (n = 170) vasteeseen.

12–15-vuotiaiden ikäryhmän ja 16–25-vuotiaiden ikäryhmän geometrinen keskititterien (GMT) suhde oli 1,76 ja 2-tahoinen 95 %:n luottamusväli oli 1,47–2,10. Näin ollen 1,5-kertaisen samanveroisuuden kriteeri täyttyi, koska 2-tahoisen 95 %:n luottamusvälin alempi raja oli > 0,67 geometrinen keskiarvojen suhteen (GMR) osalta.

#### *Teho ja immunogeenisuus 5–11-vuotiailla (5-vuotiaista alle 12-vuotiaisiin) lapsilla – 2 annoksen jälkeen*

Tutkimus 3 on faasin 1/2/3 tutkimus, joka koostuu avoimesta rokoteannoksen löytämiseen tähtäävästä osasta (faasi 1) ja monikansallisesta, satunnaistetusta, lumelääke- (keittosuolaliuos) -kontrolloidusta, tarkkailijasokkoutetusta tehoa koskevasta monikeskustutkimuksesta (faasi 2), johon kirjautui 5–11-vuotiaita osallistujia. Suurin osa (94,4 %) satunnaistetuista rokotteiden saaneista lapsista sai toisen annoksen 19–23 päivää ensimmäisen annoksen jälkeen.

5–11-vuotiaiden lasten, joilla ei ollut todisteita aikaisemmasta SARS-CoV-2-infektiosta, rokotteiden tehoa koskevat alustavat tulokset esitetään taulukossa 9. Osallistujilla, joilla oli todisteita aikaisemmasta SARS-CoV-2-infektiosta, ei havaittu COVID-19-tapauksia rokoteriikissä eikä lumeryhmässä.

**Taulukko 9. Rokotteiden teho – COVID-19:n ilmeneminen vähintään 7 vuorokautta 2. annoksen jälkeen: Ei todisteita infektiosta ennen kuin 2. annoksesta oli kulunut 7 vuorokautta – Faasi 2/3 – 5–11-vuotiaiden lasten arvioitavissa oleva tehopopulaatio**

<b>Ensimmäisen COVID-19:n ilmeneminen vähintään 7 vuorokautta 2. annoksen jälkeen 5–11-vuotiailla lapsilla, joilla ei ollut todisteita aiemmasta SARS-CoV-2 infektiosta*</b>			
	<b>COVID-19-mRNA-rokote 10 mikrogrammaa /annos N<sup>a</sup>=1 305 tapausta n<sup>1</sup><sup>b</sup> Seuranta-aika<sup>c</sup> (n<sup>2</sup><sup>d</sup>)</b>	<b>Lumerokote N<sup>a</sup>=663 tapausta n<sup>1</sup><sup>b</sup> Seuranta-aika<sup>c</sup> (n<sup>2</sup><sup>d</sup>)</b>	<b>Rokotteiden teho % (95 %:n CI)</b>
5–11-vuotiaat lapset	3 0,322 (1 273)	16 0,159 (637)	90,7 (67,7; 98,3)

Huomautus: Vahvistetut tapaukset määritettiin käänteistranskriptiopolymeerasiketjureaktiolla (RT-PCR) ja vähintään yhdellä COVID-19:ään viittaavalla oireella (oireita olivat kuume, uusi tai voimistunut yskä, uusi tai lisääntynyt hengenahdistus, vilunväristykset, uusi tai lisääntynyt lihaskipu, uusi maku- tai hajuaistin häviäminen, kurkkukipu, ripuli tai oksentelu).

\* Analyysiin sisällytettiin osallistujia, joilla ei ollut todisteita aiemmasta SARS-CoV-2-infektiosta (eli negatiivinen N-proteiiniin sitoutuva vasta-aine [seerumi] käynnillä 1, eikä nukleiinihappojen amplifikaatiotestillä (NAAT) [nenänielunäyte] todettua SARS-CoV-2-infektiota käynnillä 1 ja 2), ja jotka saivat negatiivisen tuloksen NAAT-testistä (nenänielunäyte) kaikilla aikataulun ulkopuolisilla käynneillä, jotka järjestettiin ennen kuin 2. annoksesta oli kulunut 7 vuorokautta.

- N = Osallistujien lukumäärä ryhmässä.
- n<sup>1</sup> = Päätetapahtuman määritelmän saavuttaneiden osallistujien lukumäärä.
- Kokonaisseuranta-aika 1 000 henkilövuotena kyseisen päätetapahtuman suhteen kaikilla osallistujilla, joilla oli mahdollisuus saavuttaa päätetapahtuma. COVID-19-tapausten keräysjakso alkoi 7 vuorokauden kuluttua annoksen 2 saamisesta ja päättyi seurantajakson loppuun.
- n<sup>2</sup> = Osallistujien määrä, joilla oli mahdollisuus saavuttaa päätetapahtuma.

Etukäteen määritetyn hypoteesin mukainen tehoanalyysi suoritettiin sokkoutetun lumelääkekontrolloidun seurantajakson aikana ilmenneillä uusilla varmistetuilla COVID-19-tapauksilla, jolloin tehopopulaation seuranta-aika oli enintään 6 kuukautta 2. annoksen jälkeen.

Tutkimuksen 3 tehoanalyysissä 5–11-vuotiailla lapsilla, joilla ei ollut todisteita aikaisemmasta infektiosta, 2 703 rokotetun osallistujan joukossa esiintyi 10 tapausta ja 1 348 lumerokotteiden saaneen joukossa esiintyi 42 tapausta. Tehon piste-estimaatti on 88,2 % (95 %:n luottamusväli 76,2; 94,7)

aikana, jolloin deltavariantti oli vallitseva viruskanta. Niillä osallistujilla, joilla joko oli tai ei ollut todisteita aikaisemmasta infektiosta, 3 018 rokotetun osallistujan joukossa esiintyi 12 tapausta ja 1 511 lumerokotteen saaneen joukossa esiintyi 42 tapausta. Tehon piste-estimaatti on 85,7 % (95 %:n luottamusväli 72,4; 93,2).

Tutkimuksessa 3 SARS-CoV-2:n 50 % neutraloivien titterien (NT50) analyysi tehtiin 1 kuukausi toisen annoksen jälkeen osajoukolla, johon valittiin sattumanvaraisesti osallistujia, ja se osoittautui tehokkaaksi vertailtaessa (immunobridging) tutkimuksen 3 faasiin 2/3 osallistuneiden 5–11-vuotiaiden (5-vuotiaista alle 12-vuotiaisiin) lasten immuunivasteita tutkimuksen 2 faasiin 2/3 osallistuneiden 16–25-vuotiaiden osallistujien immuunivasteisiin. Osallistujilla ei ollut serologista tai virologista todisteita aikaisemmasta SARS-CoV2-infektiosta enintään 1 kuukausi toisen annoksen jälkeen, joten he täyttivät ennalta määritellyt vertailukelpoisuutta (immunobridging) koskevat kriteerit sekä geometrinen keskiarvojen suhteen (GMR) että serovasteiden välisen eron osalta, kun serovaste määriteltiin SARS-CoV-2:n NT50-arvon  $\geq 4$ -kertaistumiseksi lähtötilanteesta (ennen 1. annosta).

5–11-vuotiaiden (5-vuotiaista alle 12-vuotiaisiin) lasten SARS-CoV-2:n NT50-arvon GMR 1 kuukausi toisen annoksen jälkeen suhteessa 16–25-vuotiaisiin nuoriin aikuisiin oli 1,04 (kaksisuuntainen 95 %:n luottamusväli: 0,93; 1,18). Niistä osallistujista, joilla ei ollut todisteita aikaisemmasta SARS-CoV-2-infektiosta enintään 1 kuukausi toisen annoksen jälkeen, 5–11-vuotiaista lapsista 99,2 %:lla ja 16–25-vuotiaista osallistujista 99,2 %:lla todettiin serovaste 1 kuukausi toisen annoksen saamisen jälkeen. Kahden ikäryhmän (lapset – nuoret aikuiset) välinen ero serovasteen saaneiden osallistujien osuudessa oli 0,0 % (kaksitahoinen 95 %:n luottamusväli: -2,0 %; 2,2 %). Nämä tiedot esitetään taulukossa 10.

**Taulukko 10. 50 % neutraloivan titterin geometrinen keskiarvojen suhteen ja serovasteen saaneiden osallistujien prosentiosuukien erojen yhteenveto – 5–11-vuotiaiden lasten (Tutkimus 3) ja 16–25-vuotiaiden osallistujien (Tutkimus 2) vertailu – osallistujat, joilla ei ollut todisteita infektiosta enintään 1 kuukausi toisen annoksen jälkeen – immunobridging-osajoukko – Faasi 2/3 – arviointikelpoinen immunogeenisuuspopulaatio**

		COVID-19-mRNA-rokote		5–11-vuotiaat/ 16–25-vuotiaat	
		10 mikrogrammaa /annos 5–11-vuotiaat N <sup>a</sup> =264	30 mikrogrammaa /annos 16–25-vuotiaat N <sup>a</sup> =253		
	<b>Aika-</b> <b>piste<sup>b</sup></b>	<b>GMT<sup>c</sup></b> <b>(95 %:n CI<sup>c</sup>)</b>	<b>GMT<sup>c</sup></b> <b>(95 %:n CI<sup>c</sup>)</b>	<b>GMR<sup>d</sup></b> <b>(95 %:n CI<sup>d</sup>)</b>	<b>Täytti</b> <b>immunobridging</b> <b>-tavoitteen<sup>e</sup></b> <b>(K/E)</b>
<b>Geometrinen keskiarvo, 50 % neutraloiva titteri<sup>f</sup> (GMT<sup>c</sup>)</b>	1 kk 2. annokseen jälkeen	1 197,6 (1 106,1; 1 296,6)	1 146,5 (1 045,5; 1 252,2)	1,04 (0,93; 1,18)	K
	<b>Aikapiste<sup>b</sup></b>	<b>n<sup>g</sup> (%)</b> <b>(95% CI<sup>h</sup>)</b>	<b>n<sup>g</sup> (%)</b> <b>(95% CI<sup>h</sup>)</b>	<b>Ero %<sup>i</sup></b> <b>(95 %:n CI<sup>f</sup>)</b>	<b>Täytti</b> <b>immunobridging</b> <b>-tavoitteen<sup>k</sup></b> <b>(K/E)</b>
<b>Serovaste-prosentti (%) 50 % neutraloivalle titterille<sup>f</sup></b>	1 kk 2. annokseen jälkeen	262 (99,2) (97,3; 99,9)	251 (99,2) (97,2; 99,9)	0,0 (-2,0; 2,2)	K

Lyhenteet: CI = luottamusväli; GMR = geometrinen keskiarvojen suhde; GMT = geometrinen keskititteri; LLOQ = alempi määrittelyraja; NAAT = nukleinihappojen amplifikaatiotesti; NT50 = 50 % neutraloiva titteri; SARS-CoV-2 = koronavirus 2:n aiheuttama vaikea akuutti hengitystieoireyhtymä.

Huomautus: Analyysieihin sisällytettiin osallistujat, joilla ei ollut serologisia tai virologisia todisteita (enintään 1 kuukausi toisen annoksen jälkeen otettu verinäyte) aiemmasta SARS-CoV-2-infektiosta (eli negatiivinen N-proteiiniin sitoutuva vasta-aine [seerumi] 1. annoksen käynnillä ja 1 kuukausi toisen annoksen jälkeen, eikä NAAT-testillä [nenänielunäyte] todettua SARS-CoV-2-infektiota) 1. ja 2. annoksen käynnillä ja jotka saivat negatiivisen tuloksen NAAT-testistä (nenänielunäyte) kaikilla aikataulun ulkopuolisilla käynneillä enintään 1 kuukausi toisen annoksen jälkeen.

Huomautus: Serovaste määriteltiin NT50-arvon  $\geq 4$ -kertaistumiseksi lähtötilanteesta (ennen 1. annosta). Jos lähtötilanteen arvo jäi LLOQ:n alapuolelle, rokotteen jälkeen tehdyssä mittauksessa saatu tulos  $\geq 4 \times$  LLOQ määriteltiin serovasteeksi.

- N = Osallistujien lukumäärä, joilta oli saatavilla päteviä ja varmoja määrittystuloksia ennen rokotetta ja 1 kuukauden kohdalla toisen annoksen jälkeen. Näitä arvoja käytettiin nimittäjinä serovasteita koskevissa prosenttiosuuslaskuissa.
- Tutkimussuunnitelmassa määritelty ajankohta verinäytteen ottamiselle.
- GMT-arvot ja kaksisuuntaiset 95 %:n luottamusvälit laskettiin korottamalla potenssiin titterien logaritmikeskiarvot ja vastaavat luottamusvälit (perustuu Studentin t-jakaumaan). LLOQ:n alapuolelle jäävien määrittystulosten arvoksi määritettiin  $0,5 \times$  LLOQ.
- GMR-arvot ja kaksisuuntaiset 95 %:n luottamusvälit laskettiin korottamalla potenssiin määrittymisen logaritmien titterit (5–11-vuotiaat – 16–25-vuotiaat) ja vastaavat luottamusvälit (perustuu Studentin t-jakaumaan).
- GMT:in perustuva vertailukelpoisuus (immunobridging) todettiin, jos GMR:n kaksisuuntaisen 97,5 %:n luottamusvälin alaraja oli  $> 0,67$  ja GMR:n piste-estimaatti oli  $\geq 0,80$ .
- SARS-CoV-2:n NT50 määritettiin SARS-CoV-2-viruksen mNeonGreen-mikroneutralisaatiomäärityksellä. Määrityksessä käytetään USA\_WA1/2020-kannasta johdettua fluoresoivaa raportoijavirusta, ja viruksen neutralisaatio luetaan Vero-soluista muodostuvasta yksisolukerroksesta. Näytteen NT50 määritetään resiprookkiseksi seerumilaimennokseksi, jossa 50 % viruksista on neutraloitu.
- n = Niiden osallistujien lukumäärä, joilla todettiin NT50:n perustuva serovaste 1 kuukausi 2. annoksen jälkeen.
- Eksakti kaksisuuntainen luottamusväli, joka perustuu Clopper-Pearsonin menetelmään.
- Suhteellisten osuuksien ero, joka ilmaistaan prosenttilukuna (5–11-vuotiaat – 16–25-vuotiaat).
- Kaksisuuntainen luottamusväli, joka perustuu Miettisen ja Nurmisen menetelmällä lasketulle suhteellisten osuuksien erolle, ilmaistaan prosenttilukuna.
- Serovasteiden prosenttiosuuksiin perustuva vertailukelpoisuus (immunobridging) todettiin, jos serovasteiden eron kaksisuuntaisen 95 %:n luottamusvälin alaraja on suurempi kuin -10,0 %.

#### Immunogeenisuus 5–11-vuotiailla (5-vuotiaista alle 12-vuotiaisiin) lapsilla – tehosteannoksen jälkeen

Comirnaty-tehosteannos annettiin satunnaisesti valituille 401 tutkittavalle tutkimuksessa 3. Tehosteannoksen teho 5–11-vuotiailla päätettiin immunogeenisuuden perusteella. Immunogeenisuutta arvioitiin NT50-arvolla suhteessa SARS-CoV-2-vertailukantaan (USA\_WA1/2020). Analyysissa, jossa 1 kuukausi tehosteannoksen jälkeen saatua NT50-arvoa verrattiin ennen tehosteannosta saatua NT50-arvoon, todettiin GMT:n merkittävää nousua 5–11-vuotiailla tutkittavilla, joilla ei ollut serologisia tai virologisia todisteita aikaisemmasta SARS-CoV-2-infektiosta enintään 1 kuukausi 2. annoksen ja tehosteannoksen jälkeen. Analyysin yhteenveto esitetään taulukossa 11.

**Taulukko 11. Geometrinen keskititterien yhteenveto – NT50 – osallistujat, joilla ei ollut todisteita infektiosta – faasi 2/3 – immunogeenisuusryhmä – 5–11-vuotiaat – arviointikelpoinen immunogeenisuuspopulaatio**

	Aikapiste <sup>a</sup>		
	1 kuukausi tehosteannoksen jälkeen (n <sup>b</sup> =67)	1 kuukausi 2. annoksen jälkeen (n <sup>b</sup> =96)	1 kuukausi tehosteannoksen jälkeen/ 1 kuukausi 2. annoksen jälkeen
Määrittys	GMT <sup>c</sup> (95 %:n CI <sup>c</sup> )	GMT <sup>c</sup> (95 %:n CI <sup>c</sup> )	GMR <sup>d</sup> (95 %:n CI <sup>d</sup> )
SARS-CoV-2-neutralointimääritys - NT50 (titteri)	2 720,9 (2 280,1; 3247,0)	1 253,9 (1 116,0; 1 408,9)	2,17 (1,76; 2,68)

Lyhenteet: CI = luottamusväli; GMR = geometristen keskiarvojen suhde; GMT = geometrinen keskititteri; LLOQ = alempi määrittämiss raja; NT50 = 50 % neutraloiva titteri; SARS-CoV-2 = koronavirus 2:n aiheuttama vaikea akuutti hengitystieoireyhtymä.

- Tutkimussuunnitelmassa määritelty ajankohta verinäytteen ottamiselle.
- n = Niiden osallistujien lukumäärä, joilla todettiin kyseisessä määrittämissä serovaste tietyn annoksen / näytteenottoajankohdan kohdalla.
- GMT-arvot ja kaksisuuntaiset 95 %:n luottamusvälit laskettiin korottamalla potenssiin titterien logaritmikeskiarvot ja vastaavat luottamusvälit (perustuu Studentin t-jakaumaan). LLOQ:n alapuolelle jäävien määrittämiss tulosten arvoksi määritettiin  $0,5 \times \text{LLOQ}$ .
- GMT-arvot ja kaksisuuntaiset 95 %:n luottamusvälit laskettiin korottamalla potenssiin titterien logaritmien keskierot (1 kuukausi tehosteannoksen jälkeen miinus 1 kuukausi 2. annoksen jälkeen) ja vastaavat luottamusvälit (perustuu Studentin t-jakaumaan).

*Kolmen annoksen perusrokotesarjan teho ja immunogeenisuus 6 kuukauden – 4 vuoden ikäisillä lapsilla ja imeväisillä*

Tutkimuksen 3 tehoanalyysi tehtiin vahvistettujen tapausten perusteella yhdistetystä populaatiosta, johon kuului 6 kuukauden – 4 vuoden ikäisiä osallistujia, COVID-19-mRNA-rokoteryhmästä 873 henkilöä ja lumelääkeryhmästä 381 henkilöä (satunnaistamissuhde 2:1), jotka olivat saaneet kaikki 3 tutkimusrokoteannosta sokkoutetun seurantajakson aikana, jolloin kiertävistä varianteista hallitsevana oli omikronvariantti SARS-CoV-2 (BA.2) (tiedonkeruun päättymispäivä 17. kesäkuuta 2022).

Taulukossa 12 esitetään tulokset rokotteen tehosta 3. annoksen jälkeen 6 kuukauden – 4 vuoden ikäisillä osallistujilla.

**Taulukko 12. Rokotteen teho – COVID-19:n ilmeneminen vähintään 7 vuorokautta 3. annoksen jälkeen – sokkoutettu seurantajakso – osallistujat, joilla ei ollut todisteita infektiosta, ennen kuin 3. annoksesta oli kulunut 7 vuorokautta – faasi 2/3 – 6 kuukauden – 4 vuoden ikäiset – arvioitavissa oleva tehopopulaatio (3 annosta)**

<b>COVID-19:n ilmeneminen vähintään 7 vuorokautta 3. annoksen jälkeen osallistujilla, joilla ei ollut todisteita aiemmasta SARS-CoV-2-infektiosta*</b>			
<b>Alaryhmä</b>	<b>COVID-19-mRNA-rokote 3 mikrog/annos N<sup>a</sup>=873 tapausta n1<sup>b</sup> Seuranta-aika<sup>c</sup> (n2<sup>d</sup>)</b>	<b>Lumerokote N<sup>a</sup>=381 tapausta n1<sup>b</sup> Seuranta-aika<sup>c</sup> (n2<sup>d</sup>)</b>	<b>Rokotteen teho % (95 %:n CI<sup>e</sup>)</b>
6 kuukauden – 4 vuoden ikäiset <sup>e</sup>	13 0,124 (794)	21 0,054 (351)	73,2 (43,8; 87,6)
2–4-vuotiaat	9 0,081 (498)	13 0,033 (204)	71,8 (28,6; 89,4)
6–23 kuukauden ikäiset	4 0,042 (296)	8 0,020 (147)	75,8 (9,7; 94,7)

Lyhenteet: NAAT = nukleiinihappojen amplifikaatiotesti; N-proteiiniin sitoutuva = SARS-CoV-2-nukleoproteiiniin sitoutuva; SARS-CoV-2 = koronavirus 2:n aiheuttama vaikea akuutti hengitystieoireyhtymä.

\* Analyysiin sisällytettiin osallistujat, joilla ei ollut serologisia tai virologisia todisteita (ennen kuin 3. annoksesta oli kulunut 7 vuorokautta) aiemmasta SARS-CoV-2-infektiosta (eli negatiivinen N-proteiiniin sitoutuva vasta-aine [seerumi] annokseen 1 liittyvällä käynnillä, 1 kuukausi annoksen 2 jälkeen (jos saatavilla) ja annokseen 3 (jos saatavilla) liittyvällä käynnillä, ei nukleiinihappojen amplifikaatiotestillä (NAAT) (nenänielunäyte) todettua SARS-CoV-2-infektiota annokseen 1, 2 tai 3 liittyvillä tutkimuskäynneillä ja negatiivinen tulos NAAT-testistä (nenänielunäyte) kaikilla aikataulun ulkopuolisilla käynneillä, jotka järjestettiin ennen kuin 3. annoksesta oli kulunut 7 vuorokautta) ja jotka eivät olleet sairastaneet COVID-19:ää.

- N = Osallistujien lukumäärä ryhmässä.
- n1 = Päätetapahtuman määrittämiss saavuttaneiden osallistujien lukumäärä.
- Kokonaisseuranta-aika 1 000 henkilövuotena kyseisen päätetapahtuman suhteen kaikilla osallistujilla, joilla oli mahdollisuus saavuttaa päätetapahtuma. COVID-19-tapausten keräysjakso alkoi 7 vuorokauden kuluttua annoksen 3 saamisesta ja päättyi seurantajakson loppuun.
- n2 = Osallistujien määrä, joilla oli mahdollisuus saavuttaa päätetapahtuma.

- e. Rokotteen tehon kaksisuuntainen 95 %:n luottamusväli (CI) määritettiin Clopper-Pearsonin menetelmällä ja on mukautettu seuranta-aikaan.

Rokotteen teho osallistujilla, joilla oli tai ei ollut ollut aiempaa SARS-CoV-2-infektiota, oli samanlainen kuin osallistujilla, joilla ei ollut ollut SARS-CoV-2-infektiota.

Vaikean COVID-19:n kriteerit (kuvattu tutkimussuunnitelmassa, perustuvat Yhdysvaltain elintarvike ja lääkeviraston määritelmään, muokattu lapsille soveltuviksi) täytyivät 6 kuukauden – 4 vuoden ikäisillä osallistujilla 12 tapauksessa (8 COVID-19-mRNA-rokoteryhmästä ja 4 lumelääkeryhmästä). 6–23 kuukauden ikäisillä osallistujilla vaikean COVID-19:n kriteerit täytyivät 3 tapauksessa (2 COVID-19-mRNA-rokoteryhmästä ja 1 lumelääkeryhmästä).

Immunogeenisuusanalyysit tehtiin immunobridging-osajoukalle, johon kuului 6–23 kuukauden ikäisiä osallistujia (82 henkilöä tutkimuksesta 3) ja 2–4 vuoden ikäisiä osallistujia (143 henkilöä tutkimuksesta 3) ja johon kuuluvilla ei ollut tiedonkeruun päättymispäivään 29. huhtikuuta 2022 mennessä saadun datan perusteella todisteita infektiosta, kun 3. annoksen saamisesta oli kulunut 1 kuukausi.

SARS-CoV-2:n 50 % neutraloivia vasta-ainetittereitä (NT50) verrattiin immunogeenisuusosajoukkojen välillä, joista toinen sisälsi tutkimuksesta 3 faasin 2/3 osallistujia, iältään 6–23 kuukautta ja 2–4 vuotta, yksi kuukausi 3 annoksen perusrökotesarjan jälkeen, ja toinen oli satunnaisesti valittu osajoukko tutkimuksesta 2 faasin 2/3 osallistujia, iältään 16–25 vuotta, yksi kuukausi 2 annoksen perusrökotesarjan jälkeen. Vertailu tehtiin mikroneutralisaatiomäärityksellä käyttämällä viitekantaa (USA\_WA1/2020).

Ensisijaisissa immunobridging-analyysissä verrattiin geometrisiä keskitittereitä (käyttämällä geometristen keskiarvojen suhdetta [GMR]) ja serovasteen (määritelty SARS-CoV-2:n NT50:n suurenemisena vähintään nelinkertaisesti tilanteesta ennen annoksen 1 saamista) prosenttiosuuksia arvioitavissa olevassa immunogeenisuuspopulaatiossa, jonka 6–23 kuukauden ja 2–4 vuoden ikäisillä osallistujilla ei ollut todisteita aiemmasta SARS-CoV-2-infektiosta siihen mennessä, kun oli kulunut 1 kuukausi 3. annoksen saamisesta, ja 16–25 vuoden ikäisillä oli kulunut 1 kuukausi 2. annoksen saamisesta. Ennalta määritetyt immunobridging-kriteerit täytyivät sekä GMR:n että serovasteen eron osalta kummassakin ikäryhmässä (taulukko 13).

**Taulukko 13. SARS-CoV-2:n GMT-arvot (NT50) ja serovasteen saaneiden osallistujien prosenttiosuuksien ero 1 kuukausi rokotesarjan jälkeen – immunobridging-osajoukko eli 6 kuukauden - 4 vuoden ikäiset osallistujat (tutkimus 3) 1 kuukausi annoksen 3 jälkeen ja 16–25-vuotiaat osallistujat (tutkimus 2) 1 kuukausi annoksen 2 jälkeen – ei todisteita SARS-CoV-2-infektiosta – arvioitavissa oleva immunogeenisuuspopulaatio**

<b>SARS-CoV-2:n GMT-arvot (NT50) 1 kuukausi rokotesarjan jälkeen</b>							
SARS-CoV-2-neutralointimääritys – NT50 (titteri) <sup>e</sup>							
Ikä	N <sup>a</sup>	GMT <sup>b</sup> (95 %:n CI <sup>b</sup> ) (1 kk annoksen 3 jälkeen)	Ikä	N <sup>a</sup>	GMT <sup>b</sup> (95 %:n CI <sup>b</sup> ) (1 kk annoksen 2 jälkeen)	Ikä	GMR <sup>c,d</sup> (95 %:n CI)
2–4-vuotiaat	143	1 535,2 (1 388,2; 1 697,8)	16–25- vuotiaat	170	1 180,0 (1 066,6; 1 305,4)	2–4- vuotiaat/16– 25-vuotiaat	1,30 (1,13; 1,50)
6– 23 kuukauden ikäiset	82	1 406,5 (1 211,3; 1 633,1)	16–25- vuotiaat	170	1 180,0 (1 066,6; 1 305,4)	6– 23 kuukauden ikäiset / 16– 25-vuotiaat	1,19 (1,00; 1,42)
<b>Serovasteen saaneiden osallistujien prosenttiosuuksien ero 1 kuukausi rokotesarjan jälkeen</b>							
SARS-CoV-2-neutralointimääritys – NT50 (titteri) <sup>e</sup>							
Ikä	N <sup>a</sup>	n <sup>f</sup> (%) (95 %:n CI <sup>g</sup> ) (1 kk annoksen 3 jälkeen)	Ikä	N <sup>a</sup>	n <sup>f</sup> (%) (95 %:n CI <sup>g</sup> ) (1 kk annoksen 2 jälkeen)	Ikä	Serovasteiden prosenttiosuuksien ero, % <sup>h</sup> (95 %:n CI) <sup>j</sup>
2–4-vuotiaat	141	141 (100,0) (97,4; 100,0)	16–25- vuotiaat	170	168 (98,8) (95,8; 99,9)	2–4- vuotiaat/16– 25-vuotiaat	1,2 (1,5; 4,2)
6– 23 kuukauden ikäiset	80	80 (100,0) (95,5; 100,0)	16–25- vuotiaat	170	168 (98,8) (95,8; 99,9)	6– 23 kuukauden ikäiset / 16– 25-vuotiaat	1,2 (3,4; 4,2)

Lyhenteet: CI = luottamusväli; GMR = geometrinen keskiarvojen suhde; GMT = geometrinen keskititteri; LLOQ = alempi määrittämiss raja; NAAT = nukleinihappojen amplifikaatiotesti; N-proteiiniin sitoutuva = SARS-CoV-2-nukleoproteiiniin sitoutuva; NT50 = 50 % neutraloiva titteri; SARS-CoV-2 = koronavirus 2:n aiheuttama vaikea akuutti hengitystieoireyhtymä.

Huomautus: Analyysiin sisällytettiin osallistujat, joilla ei ollut serologiaa tai virologisia todisteita [enintään 1 kuukausi toisen annoksen (tutkimus 2) jälkeen tai 1 kuukausi kolmannen annoksen (tutkimus 3) jälkeen otettu verinäyte] aiemmasta SARS-CoV-2-infektiosta [eli negatiivinen N-proteiiniin sitoutuva vasta-aine (seerumi) 1. annoksen käynnillä, 3. annoksen käynnillä (tutkimus 3) ja joko 1 kuukausi toisen annoksen jälkeen (tutkimus 2) tai 1 kuukausi kolmannen annoksen jälkeen (tutkimus 3), ei NAAT-testillä (nenänielunäyte) todettua SARS-CoV-2-infektiota ensimmäisen, toisen ja kolmannen (tutkimus 3) annoksen käynneillä, ja negatiivinen tulos NAAT-testistä (nenänielunäyte) kaikilla aikataulun ulkopuolisilla käynneillä, jotka järjestettiin enintään 1 kuukausi toiseen annokseen (tutkimus 2) tai 1 kuukausi kolmanteen annokseen (tutkimus 3) liittyvän verinäytteen ottamisen jälkeen] ja jotka eivät olleet sairastaneet COVID-19:ää.

Huomautus: Serovaste määriteltiin  $\geq 4$ -kertaistumiseksi lähtötilanteesta (ennen 1. annosta). Jos arvo oli lähtötilanteessa alle LLOQ:n, serovasteena pidettiin rokotuksen jälkeisen määrittelyn tulosta  $\geq 4 \times$  LLOQ.

- N = Sellaisten osallistujien lukumäärä, joilta oli saatavilla päteviä ja varmoja GMT-määrittysten tuloksia kyseisestä määrittämisestä kullakin annoksen saamisen / näytteenoton hetkellä ja joilta oli saatavilla päteviä ja varmoja serovasteen prosenttiarvojen tuloksia kyseisestä määrittämisestä sekä lähtötilanteesta että kullakin annoksen saamisen / näytteenoton hetkellä.
- GMT-arvot ja kaksisuuntaiset 95 %:n luottamusvälit laskettiin korottamalla potenssiin titterien logaritmikeskiarvot ja vastaavat luottamusvälit (perustuu Studentin t-jakaumaan). LLOQ:n alapuolelle jäävien määrittelytulosten arvoksi määritettiin  $0,5 \times$  LLOQ.

- c. GMR-arvot ja kaksisuuntaiset 95 %:n luottamusvälit laskettiin korottamalla potenssiin titterien logaritmien keskierot (nuorempi ikäryhmä miinus 16–25-vuotiaat) ja vastaavat luottamusvälit (perustuu Studentin t-jakaumaan).
- d. Kummassakin nuorempien ikäryhmässä (2–4 vuoden ja 6–23 kuukauden ikäiset) GMR:ään perustuva vertailukelpoisuus (immunobridging) todettiin, jos GMR:n kaksisuuntaisen 95 %:n luottamusvälin alaraja oli  $> 0,67$  ja GMR:n piste-estimaatti oli  $\geq 0,8$ .
- e. SARS-CoV-2:n NT50 määritettiin SARS-CoV-2-viruksen mNeonGreen-mikroneutralisaatiomäärityksellä. Määrityksessä käytetään USA\_WA1/2020-kannasta johdettua fluoresoivaa raportoijavirusta, ja viruksen neutralisaatio luetaan Vero-soluista muodostuvasta yksisolukerroksesta. Näytteen NT50 määritetään resiprookkiseksi seerumilaimennokseksi, jossa 50 % viruksista on neutraloitu.
- f.  $n$  = Sellaisten osallistujien lukumäärä, joilta oli saatavilla serovastetulos kyseisestä määrittämisestä kullakin annoksen saamisen / näytteenoton hetkellä.
- g. Eksakti kaksisuuntaisen luottamusväli, joka perustuu Clopper-Pearsonin menetelmään.
- h. Suhteellisten osuuksien ero, joka ilmaistaan prosenttilukuna (nuorempi ikäryhmä miinus 16–25 vuotiaat).
- i. Kaksisuuntaisen luottamusväli, joka perustuu Miittisen ja Nurmisen menetelmällä lasketulle suhteellisten osuuksien erolle, ilmaistaan prosenttilukuna.
- j. Kummassakin nuorempien ikäryhmässä (2–4 vuoden ja 6–23 kuukauden ikäiset) serovasteiden prosenttiosuuksiin perustuva vertailukelpoisuus (immunobridging) todettiin, jos osuuksien eron kaksisuuntaisen 95 %:n luottamusvälin alaraja on suurempi kuin -10,0 % ja GMR:ään perustuvat immunobridging-kriteerit täyttyivät.

### Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Comirnaty-valmisteen käytöstä COVID-19:n estämisessä kaikissa pediatrisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

## **5.2 Farmakokinetiikka**

Ei oleellinen.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten ei-kliiniset tiedot eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

### Yleinen toksisuus

Kun rotille annettiin Comirnaty-rokote lihakseen (3 täyttä ihmisille tarkoitettua annosta kerran viikossa, mikä johti suhteellisesti korkeampiin tasoihin rotilla painoeron vuoksi), niillä ilmeni injektiokohdan turvotusta ja punoitusta sekä valkosolumäärän nousua (mukaan lukien basofiilit ja eosinofiilit), mikä viittaa tulehdusvasteeseen sekä portaali alueen hepatosyyttien vakuolisoitumiseen ilman todisteita maksavauriosta. Kaikki muutokset olivat palautuvia.

### Genotoksisuus/karsinogeenisuus

Genotoksisuus- tai karsinogeenisuustutkimuksia ei tehty. Rokotteen komponenttien (lipidit ja mRNA) ei odoteta olevan genotoksisesti potentteja.

### Lisääntymistoksisuus

Lisääntymis- ja kehitystoksisuutta tutkittiin rotilla yhdistetyssä hedelmällisyys- ja kehitystoksisuustutkimuksessa, jossa naarasrotat saivat lihakseen Comirnaty-rokotteen ennen parittelua ja tiineyden aikana (4 täyttä ihmisille tarkoitettua annosta, mikä johti suhteessa korkeampiin tasoihin rotissa painoeron vuoksi, aina parittelua edeltävästä päivästä 21 tiineyden päivään 20 asti). SARS-CoV-2:n neutraloiva vasta-ainevaste näkyi emorotissa alkaen ajasta ennen parittelua tutkimuksen päättämiseen eli synnytyksen jälkeiseen päivään 21 asti sekä sikiöissä ja poikasissa. Rokotteeseen liittyviä vaikutuksia naaraan hedelmällisyyteen, raskauteen tai alkion, sikiön tai poikasen kehittymiseen ei ollut. Tietoja Comirnaty-rokotteen istukkaan siirtymisestä tai erittymisestä ihmisen rintamaitoon ei ole saatavilla.



## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

((4-hydroksibutyryli)atsanediyylidi(heksaani-6,1-diyylidi(2-heksyylidekanoaatti) (ALC-0315)

2-[(polyetyleeniglykoli)-2000]-N,N-ditetradekyyliasetamidi (ALC-0159)

1,2-distearoyyli-sn-glysero-3-fosfokoliini (DSPC)

Kolesteroli

Trometamoli

Trometamolihydrokloridi

Sakkarosi

Injektionesteisiin käytettävä vesi

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

### 6.3 Kesto aika

Avaamaton injektio pullo:

Pakastettu injektio pullo

2 vuotta säilytettynä lämpötilassa  $-90...-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

Rokote vastaanotetaan pakastettuna lämpötilassa  $-90...-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Pakastettuja rokotteita voi säilyttää joko lämpötilassa  $-90...-60\text{ }^{\circ}\text{C}$  tai lämpötilassa  $2-8\text{ }^{\circ}\text{C}$  vastaanottamisen jälkeen.

Kun 10 rokotteen pakkausta säilytetään pakastettuna lämpötilassa  $-90...-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ , se voidaan sulattaa joko lämpötilassa  $2-8\text{ }^{\circ}\text{C}$  kahdessa tunnissa tai yksittäiset injektio pullot voidaan sulattaa huoneenlämmössä (enintään  $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) 30 minuutissa.

Sulatettu injektio pullo

10 viikkoa, kun säilytetään ja kuljetetaan lämpötilassa  $2-8\text{ }^{\circ}\text{C}$  2 vuoden kestoajan sisällä.

- Kun rokotte siirretään säilytettäväksi lämpötilaan  $2-8\text{ }^{\circ}\text{C}$ , viimeinen käyttöpäivämäärä on kirjoitettava ulkopakkaukseen.
- Kun valmiste siirretään säilytettäväksi lämpötilassa  $2-8\text{ }^{\circ}\text{C}$ , päivitetty viimeinen käyttöpäivä on kirjoitettava ulkopakkaukseen ja rokotte käytettävä tai hävitettävä tähän päivitettyyn viimeiseen käyttöpäivään mennessä. Alkuperäinen viimeinen käyttöpäivä on ylivivattava.
- Jos rokotte vastaanotetaan lämpötilassa  $2-8\text{ }^{\circ}\text{C}$ , se on säilytettävä lämpötilassa  $2-8\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Tarkista, että ulkopakkaukseen on päivitetty viimeinen käyttöpäivä, jonka tulee olla jääkaapissa säilyttämisen viimeinen käyttöpäivä, ja että alkuperäinen viimeinen käyttöpäivä on ylivivattu.

Ennen käyttöä avaamatonta injektio pulloa voi säilyttää enintään 12 tuntia lämpötilassa  $8-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

Sulatettuja injektio pulloja voi käsitellä huoneenvalossa.

**Sulatuksen jälkeen rokotetta ei saa pakastaa uudelleen.**

Lämpötilapoikkeaman käsittely jääkaapissa säilyttämisen aikana

- Säilyvyystiedot osoittavat, että avaamaton injektio pullo säilyy stabiilina enintään 10 viikkoa säilytettäessä lämpötilassa  $-2...2\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 10 viikon ( $2-8\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) säilytysjakson aikana
- Säilyvyystiedot osoittavat, että injektio pulloa voidaan säilyttää enintään 24 tuntia lämpötilassa  $8...30\text{ }^{\circ}\text{C}$ , sisältäen enintään 12 tuntia ensimmäisen annoksen ottamisen jälkeen.

Nämä tiedot on tarkoitettu ohjeeksi terveydenhuollon ammattilaisille ainoastaan ohimenevän lämpötilapoikkeaman tapauksessa.

### Laimennettu lääkevalmiste

Kemiallisen ja fysikaalisen käytönaikaisen säilyvyyden on osoitettu olevan 12 tuntia lämpötilassa 2–30 °C sen jälkeen, kun valmiste on laimennettu 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionesteellä, mukaan lukien enintään 6 tunnin pituinen kuljetusaika. Mikrobiologiselta kannalta valmiste on käytettävä välittömästi, ellei laimennusmenetelmä sulje pois mikrobikontaminaation mahdollisuutta. Jos sitä ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

## 6.4 Säilytys

Säilytä pakastettuna lämpötilassa –90...–60 °C.  
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Säilytyksen aikana on minimoitava altistus valaistukselle ja vältettävä altistusta suoralle auringonvalolle ja ultravioletivalolle.

Sulatetun ja laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

## 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

0,4 ml konsentraattia, dispersiota varten, 2 ml:n läpinäkyvä moniannosinjektiopullo (tyypin I lasia), jossa on tulppa (synteettistä bromobutyylikumia) ja muovinen punaruskea napsautuskorkki sekä alumiinitiviste. Yksi injektiopullo sisältää 10 annosta, ks. kohta 6.6.

Pakkauskoot: 10 injektiopulloa

## 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

### Käsittelyohjeet ennen käyttöä

Terveydenhuollon ammattilaisen on valmistettava Comirnaty Omicron/Original BA.4-5 aseptisellä tekniikalla, jotta valmistetun dispersion steriiliys voidaan varmistaa.

- Tarkista, että injektiopullossa on **muovinen punaruskea korkki** ja valmisteen **nimi on Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mikrogrammaa)/annos injektiokonsentraatti, dispersiota varten** (6 kuukauden – 4 vuoden ikäiset lapset ja imeväiset).
- Jos injektiopullossa on toisen valmisteen nimi etiketissä, katso kyseisen lääke­muodon valmisteyhteenvetoa.
- Jos injektiopullo säilytetään pakastettuna, se on sulatettava ennen käyttöä. Pakastetut injektiopullot on siirrettävä sulamaan tilaan, jonka lämpötila on 2–8 °C; 10 injektiopullon pakkauksen sulamiseen voi kulua 2 tuntia. Varmista ennen käyttöä, että injektiopullot ovat täysin sulaneita.
- Kun siirrät injektiopullot säilytykseen lämpötilaan 2-8 °C, päivitä kotelossa oleva viimeinen käyttöpäivämäärä.
- Avaamattomia injektiopulloja voi **säilyttää 10 viikkoa lämpötilassa 2-8 °C**, jos pakkaukseen painettu viimeinen käyttöpäivämäärä (EXP) ei ylity.
- Yksittäisiä pakastettuja injektiopulloja voi vaihtoehtoisesti sulattaa 30 minuutin ajan enintään 30 °C:n lämpötilassa.
- Ennen käyttöä avaamatonta injektiopulloa voidaan säilyttää korkeintaan 12 tuntia enintään 30 °C:n lämpötilassa. Sulatettuja injektiopulloja voi käsitellä huoneenvalossa.

### Laimennus

- Anna sulatetun injektiopullon lämmetä huoneenlämpöiseksi, ja käänte­le sitä varovasti 10 kertaa ennen laimentamista. Ei saa ravistaa.
- Ennen laimennusta sulatettu dispersio voi sisältää valkoisia tai vaaleita läpinäkymättömiä hajanaisia hiukkasia.

- Sulatettu rokote on laimennettava alkuperäisessä injektiopullossa **2,2 ml:lla natriumkloridia 9 mg/ml (0,9 %) -injektioneesteellä, liuosta varten**, käyttämällä 21 gaugen tai ohuempaa neulaa ja aseptisia tekniikoita.
- Injektiopullon paine on tasattava, ennen kuin neula poistetaan injektiopullosta, vetämällä 2,2 ml ilmaa tyhjään laimennusruiskuun.
- Laimennettua dispersiota on käännettävä varovasti ylösalaisin 10 kertaa. Ei saa ravistaa.
- Laimennetun rokotteen pitäisi olla valkoista tai vaaleaa dispersiota, jossa ei näy hiukkasia. Älä käytä laimennettua rokotetta, jos siinä näkyy hiukkasia tai värimuutoksia.
- Laimennettua rokotetta sisältäviin injektiopulloihin on merkittävä asianmukainen **hävityspäivämäärä ja -kellonaika**.
- **Laimennuksen jälkeen** säilytä lämpötilassa 2-30 °C ja käytä **12 tunnin** kuluessa.
- Laimennettua dispersiota ei saa pakastaa eikä ravistaa. Jos laimennettua dispersiota säilytetään jääkaapissa, sen on annettava lämmitä huoneenlämpöiseksi ennen käyttöä.

#### 0,2 ml:n annosten valmisteleminen

- Laimennuksen jälkeen injektiopullo sisältää 2,6 ml rokotetta, josta voidaan vetää kymmenen 0,2 ml:n annosta.
- Puhdista injektiopullon tulppa kertakäyttöisellä antiseptisellä vanulapulla noudattaen aseptista tekniikkaa.
- Vedä ruiskuun 0,2 ml 6 kuukauden – 4 vuoden ikäisille lapsille ja imeväisille tarkoitettua Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -valmistetta. Jotta yhdestä injektiopullosta saataisiin vedettyä kymmenen annosta, on **käytettävä pienen kuolleen tilavuuden ruiskuja ja/tai neuloja**. Ruisku- ja neulayhdistelmän kuollut tilavuus ei saa olla yli 35 mikrolitraa. Jos käytetään vakioruiskuja ja -neuloja, liuosta ei ehkä ole riittävästi, jotta yhdestä injektiopullosta voitaisiin vetää kymmenes annos.
- Jokaisessa annoksessa on oltava 0,2 ml rokotetta.
- Jos injektiopullossa jäljellä olevasta määrästä ei voida saada täyttä 0,2 ml:n annosta, hävitä injektiopullo ja mahdollinen yli jäänyt määrä.
- Hävitä käyttämätön rokote 12 tunnin sisällä laimennuksesta.

#### Hävittäminen

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## 7. MYYNTILUVAN HALTIJA

BioNTech Manufacturing GmbH  
 An der Goldgrube 12  
 55131 Mainz  
 Saksa  
 Puhelin: +49 6131 9084-0  
 Faksi: +49 6131 9084-2121  
 service@biontech.de

## 8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/20/1528/017

## 9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 21. joulukuuta 2020  
 Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 10. lokakuuta 2022

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 mikrogrammaa/annos injektioneste, dispersio  
COVID-19-mRNA-rokote

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Tämä on kerta- tai moniannosinjektiopullo, jossa on harmaa korkki. Ei saa laimentaa ennen käyttöä.

Yksi kerta-annosinjektiopullo sisältää yhden 0,3 ml:n annoksen, katso kohdat 4.2 ja 6.6.

Yksi moniannosinjektiopullo (2,25 ml) sisältää kuusi 0,3 ml:n annosta, ks. kohdat 4.2 ja 6.6.

Yksi annos (0,3 ml) sisältää 30 mikrogrammaa rakstotsinameraania, COVID-19-mRNA-rokotetta (nukleosidimuokattu, pakattuna lipidinanopartikkeleihin).

Rakstotsinameraani on yksijuosteinen lähetti-RNA (mRNA), jossa on päätelty 5'-pää. Lähetti-RNA on tuotettu käyttämällä solutonta *in vitro* -transkriptiota vastaavista DNA-templaateista, jotka koodaavat SARS-CoV-2-viruksen (Omicron XBB.1.5) piikkiproteiinia (S).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, dispersio.

Rokote on valkoinen tai vaalea pakastettu dispersio (pH: 6,9–7,9).

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 mikrogrammaa/annos injektioneste, dispersio, on tarkoitettu 12 vuotta täyttäneiden ja sitä vanhempien henkilöiden aktiiviseen immunisaatioon SARS-CoV-2-viruksen aiheuttamaa COVID-19:ää vastaan.

Tätä rokotetta on käytettävä viranomaisten suositusten mukaisesti.

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

#### Vähintään 12-vuotiaat henkilöt

Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 mikrogrammaa/annos injektoidaan lihakseen yksittäisenä 0,3 ml:n annoksena vähintään 12-vuotiaille henkilöille aikaisemmasta COVID-19-rokotusstatuksesta riippumatta (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Jos henkilö on aikaisemmin saanut COVID-19-rokotuksen, Comirnaty Omicron XBB.1.5 annetaan vähintään 3 kuukautta viimeisimmän COVID-19-rokotuksen jälkeen.

### Vaikeasti immuunipuutteiset, vähintään 12-vuotiaat henkilöt

Vaikeasti immuunipuutteisille henkilöille voidaan antaa lisäannoksia kansallisten suositusten mukaisesti (ks. kohta 4.4).

### Pediatriset potilaat

Valmisteesta on olemassa pediatria annosmuotoja, jotka on tarkoitettu vähintään 6 kuukauden ikäisille imeväisille ja alle 12-vuotiaille lapsille. Katso lisätietoja muiden annosmuotojen valmisteyhteenvedosta.

Rokotteen turvallisuutta ja tehoa alle 6 kuukauden ikäisten imeväisten hoidossa ei ole vielä varmistettu.

### Iäkkäät

Iäkkäiden  $\geq 65$ -vuotiaiden henkilöiden annosta ei tarvitse muuttaa.

### Antotapa

Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 mikrogrammaa/annos injektioneste, dispersio, annetaan lihakseen (ks. kohta 6.6). Ei saa laimentaa ennen käyttöä.

Suosittelut antokohta on hartialihaks.

Rokotetta ei saa pistää verisuoneen (i.v.), subkutaanisti (ihon alle) eikä intradermaalisti (ihonsisäisesti).

Rokotetta ei saa sekoittaa samassa ruiskussa muiden rokotteiden tai lääkevalmisteiden kanssa.

Ks. kohdasta 4.4 tehtävät varotoimet ennen rokotteiden antamista.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet rokotteiden sulattamisesta, käsittelemisestä ja hävittämisestä.

### Kerta-annosinjektiopullot

Comirnaty Omicron XBB.1.5 -kerta-annosinjektiopullo sisältää yhden 0,3 ml:n annoksen rokotetta.

- Vedä yksi 0,3 ml:n annos Comirnaty Omicron XBB.1.5 -valmistetta.
- Hävitä injektiopullo ja mahdollinen yli jäänyt määrä.
- Älä yhdistä eri injektiopulloista yli jäänyttä rokotetta keskenään.

### Moniannosinjektiopullot

Comirnaty Omicron XBB.1.5 -moniannosinjektiopullot sisältävät kuusi 0,3 ml:n annosta rokotetta. Jotta yhdestä injektiopullostsa saataisiin vedettyä 6 annosta, on käytettävä pienen kuolleen tilavuuden ruiskuja ja/tai neuloja. Ruisku- ja neulayhdistelmän kuollut tilavuus ei saa olla yli 35 mikrolitraa. Jos käytetään vakioruiskuja ja -neuloja, liuosta ei ehkä ole riittävästi, jotta yhdestä injektiopullostsa voitaisiin vetää kuudes annos. Ruiskun ja neulan tyypistä riippumatta:

- jokaisessa annoksessa on oltava 0,3 ml rokotetta
- jos injektiopullossa jäljellä olevasta määrästä ei voida saada täyttä 0,3 ml:n annosta, hävitä injektiopullo ja mahdollinen yli jäänyt määrä
- älä yhdistä eri injektiopulloista yli jäänyttä rokotetta keskenään.

## **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

##### Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyuden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

##### Yleisiä suosituksia

###### Yliherkkyys ja anafylaksia

Anafylaksiatapauksia on raportoitu. Asianmukainen hoito ja valvonta on aina oltava saatavilla anafylaktisen reaktion varalta rokotteen antamisen jälkeen.

Huolellista tarkkailua vähintään 15 minuutin ajan suositellaan rokottamisen jälkeen. Henkilöille, jotka ovat saaneet anafylaktisen reaktion aikaisemmasta Comirnaty-annoksesta, ei pidä antaa uutta rokoteannosta.

###### Sydänlihastulehdus ja sydänpussitulehdus

Riski sydänlihastulehdukseen ja sydänpussitulehdukseen Comirnaty-rokotuksen jälkeen on suurentunut. Nämä sairaudet voivat kehittyä jo muutaman päivän kuluessa rokotuksesta, ja niitä on ilmennyt pääasiassa 14 vuorokauden kuluessa. Niitä on havaittu useimmiten toisen rokotuksen jälkeen, ja yleisimmin nuorilla miehillä (ks. kohta 4.8). Saatavissa olevat tiedot osoittavat, että useimmat potilaat toipuvat. Joissakin tapauksissa tarvittiin tehohoitoa, ja kuolemaan johtaneita tapauksia on todettu.

Terveydenhuollon ammattilaisten on seurattava rokotettuja valppaasti sydänlihastulehduksen ja sydänpussitulehduksen merkkien ja oireiden varalta. Rokotettuja (vanhemmat ja huoltajat mukaan lukien) on kehotettava hakeutumaan välittömästi lääkäriin, jos heille kehittyy sydänlihastulehdukseen tai sydänpussitulehdukseen viittaavia oireita, kuten (äkillistä ja jatkuvaa) rintakipua, hengenahdistusta tai sydämentykytystä rokotuksen jälkeen.

Terveydenhuollon ammattilaisten on perehdyttävä ohjeisiin ja/tai kysyttävä neuvoa asiantuntijoilta sairauden diagnosoimista ja hoitamista varten.

###### Ahdistukseen liittyvät reaktiot

Ahdistukseen liittyviä reaktioita, kuten vasovagaalisia reaktioita (synkopee), hyperventilaatiota tai stressiin liittyviä reaktioita (esim. huimaus, sydämentykytys, sykkeen kiihtyminen, verenpaineen muutokset, parestesia, hypestesia ja hikoilu), voi ilmetä itse rokotustoimenpiteen yhteydessä. Stressiin liittyvät reaktiot ovat tilapäisiä ja korjaantuvat itsestään. Rokotettavia tulee kehottaa kertomaan mahdollisista oireista rokottajalle, jotta ne voidaan arvioida. On tärkeää, että on varauduttu estämään pyörtymisen aiheuttamat loukkaantumiset.

###### Samanaikainen sairaus

Rokotteen antamista on lykättävä, jos rokotettavalla on akuutti vaikea kuumesairaus tai akuutti infektio. Lievä infektio ja/tai matala kuume eivät ole syy viivästyttää rokottamista.

###### Trombosytopenia ja hyytymishäiriöt

Kuten muutkin lihakseen annettavat injektiot, rokote on annettava varoen henkilöille, jotka saavat antikoagulanttihoitoa tai joilla on trombosytopenia tai muu hyytymishäiriö (kuten hemofilia), koska näillä henkilöillä voi ilmetä verenvuotoa tai mustelmia lihaksensisäisen pistoksen jälkeen.

###### Immuunipuutteiset henkilöt

Rokotteen tehoa ja turvallisuutta ei ole arvioitu immuunipuutteisilla henkilöillä, kuten immunosuppressiohoitoa saavilla. Comirnaty Omicron XBB.1.5 -rokotteen teho voi olla heikompi immuunipuutteisilla yksilöillä.

### Suojan kesto

Rokotteen aikaansaaman suojan kestoa ei tunneta, koska sitä vielä määritetään meneillään olevissa kliinisissä tutkimuksissa.

### Rokotteen tehon rajoitukset

Kuten kaikkien rokotteiden kohdalla, Comirnaty Omicron XBB.1.5 -rokote ei ehkä suojaa kaikkia rokotteen saajia. Rokotetut eivät ehkä ole täysin suojattuja ennen kuin 7 vuorokautta rokotuksen jälkeen.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Samanaikaista Comirnaty Omicron XBB.1.5 -rokotteen antoa muiden rokotteiden kanssa ei ole tutkittu.

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Raskaus

Tietoja Comirnaty Omicron XBB.1.5 -rokotteen käytöstä raskauden aikana ei ole vielä saatavilla.

Suuri määrä havainnointitietoa naisista, jotka saivat ensimmäisen käyttöön hyväksytyyn Comirnaty-rokotteen raskauden toisella tai kolmannella raskauskolmanneksella, ei ole kuitenkaan osoittanut raskauden lopputuloksiin liittyvien haitallisten vaikutusten lisääntymistä. Vaikka tiedot raskaustuloksista ensimmäisen kolmanneksen aikana saadun rokotuksen jälkeen ovat niukkoja, suurentunutta keskenmenoriskiä ei ole havaittu. Eläinkokeet eivät osoita suoria tai epäsuoria haitallisia vaikutuksia raskauteen, alkio-/sikiökehitykseen, synnytykseen tai syntymänjälkeisen kehitykseen (ks. kohta 5.3). Muita rokotevariantteja koskevan saatavilla olevan tiedon perusteella Comirnaty Omicron XBB.1.5 -rokotetta voi käyttää raskauden aikana.

### Imetys

Tietoja Comirnaty Omicron XBB.1.5 -rokotteen käytöstä imetyksen aikana ei ole vielä saatavilla.

Ei ole kuitenkaan odotettavissa vaikutuksia vastasyntyneisiin tai imeväisiin, sillä rokotteen systeeminen altistus rintaruokkivalle naiselle on merkityksetön. Havainnointitiedot ensimmäisen käyttöön hyväksytyyn Comirnaty-rokotuksen saamisen jälkeen imettäneistä naisista eivät ole osoittaneet vastasyntyneisiin/imeväisiin kohdistuvaa haittavaikutusten riskiä. Comirnaty Omicron XBB.1.5 -rokotetta voi käyttää rintaruokinnan aikana.

### Hedelmällisyys

Eläinkokeet eivät osoita suoraa tai epäsuoraa haitallista vaikutusta lisääntymistoksisuuden osalta (ks. kohta 5.3).

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Comirnaty Omicron XBB.1.5 -valmisteella ei ole haitallista vaikutusta tai on vain vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Jotkin kohdassa 4.8 mainituista vaikutuksista voivat kuitenkin väliaikaisesti vaikuttaa ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn.

## **4.8 Haittavaikutukset**

### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Comirnaty Omicron XBB.1.5 -valmisteen turvallisuus pääteltiin aiempia Comirnaty-rokotteita koskevien turvallisuustietojen perusteella.



### Comirnaty 30 mikrogrammaa

#### *Vähintään 16-vuotiaat osallistujat – 2 annoksen jälkeen*

Tutkimuksessa 2 yhteensä 22 026 vähintään 16-vuotiaasta koehenkilöä sai ainakin yhden ensimmäisen käyttöön hyväksytyn Comirnaty-rokoteannoksen ja yhteensä 22 021 vähintään 16-vuotiaasta koehenkilöä sai lumerokotteen (mukaan lukien rokotusryhmän 138 ja lumerokoteryhmän 145 nuorta 16- ja 17-vuotiaasta). Yhteensä 20 519 vähintään 16-vuotiaasta koehenkilöä sai kaksi Comirnaty-annosta.

Tutkimuksen 2 analyysihetkellä, kun tiedonkeruun määräpäivä oli 13. maaliskuuta 2021 lumekontrolloidun sokkoutetun seurantajakson osalta ja tiedonkeruu päättyi viimeistään koehenkilöiden sokkoutuksen purkamispäivämäärään, yhteensä 25 651 (58,2 %) vähintään 16-vuotiaasta koehenkilöä (13 031 Comirnaty-valmistetta saanutta ja 12 620 lumerokotteen saanutta) oli seurattu  $\geq 4$  kuukautta toisen annoksen jälkeen. Tässä arvioinnissa oli mukana yhteensä 15 111 henkilöä (7 704 Comirnaty-valmistetta saanutta ja 7 407 lumerokotteen saanutta), joiden ikä oli 16–55 vuotta, ja yhteensä 10 540 vähintään 56-vuotiaasta (5 327 Comirnaty-valmistetta saanutta ja 5 213 lumerokotteen saanutta).

Vähintään 16-vuotiaiden, 2 annosta saaneiden henkilöiden yleisimpiä haittavaikutuksia olivat injektiokohdan kipu ( $> 80$  %), väsymys ( $> 60$  %), päänsärky ( $> 50$  %), lihaskipu ( $> 40$  %), vilunväristykset ( $> 30$  %), nivelsärky ( $> 20$  %), kuume ja injektiokohdan turvotus ( $> 10$  %). Haittavaikutukset olivat yleensä voimakkuudeltaan lieviä tai keskivaikeita ja hävisivät muutaman päivän kuluessa rokottamisesta. Korkeampaan ikään liittyi hieman alhaisempi reaktogeenisuuden esiintymistiheys.

545 Comirnaty-rokotteiden saaneiden vähintään 16-vuotiaiden tutkittavien, jotka olivat SARS-CoV-2-seropositiivisia lähtötilanteessa, turvallisuusprofiili oli samankaltainen kuin väestöllä yleisesti.

#### *12–15-vuotiaat nuoret – 2 annoksen jälkeen*

Tutkimuksen 2 pitkän aikavälin turvallisuusseurannan analyysiin sisällyneistä nuorista 2 260 (1 131 Comirnaty-ryhmässä ja 1 129 lumeryhmässä) oli 12–15-vuotiaita. Näistä nuorista 1 559:ää (786:ta Comirnaty-ryhmässä ja 773:a lumeryhmässä) on seurattu vähintään 4 kuukauden ajan toisen Comirnaty-annoksen jälkeen.

Comirnaty-valmisteen yleinen turvallisuusprofiili 12–15-vuotiailla nuorilla oli samankaltainen kuin vähintään 16-vuotiailla osallistujilla. 12–15-vuotiaiden, 2 annosta saaneiden nuorten yleisimpiä haittavaikutuksia olivat injektiokohdan kipu ( $> 90$  %), väsymys ja päänsärky ( $> 70$  %), lihaskipu ja vilunväristykset ( $> 40$  %), nivelsärky ja kuume ( $> 20$  %).

#### *Vähintään 12-vuotiaat tutkittavat – tehosteannoksen jälkeen*

Tutkimuksen 2 vaiheeseen 2/3 osallistuneista 306:sta iältään 18–55-vuotiaasta aikuisesta koostunut alaryhmä, joka oli saanut alkuperäisen 2 annosta sisältävän Comirnaty-perussarjan, sai Comirnaty-tehosteannoksen noin 6 kuukautta (vaihteluväli 4,8–8,0 kuukautta) toisen annoksen jälkeen. Tehosteannoksen saaneiden osallistujien seuranta-ajan mediaani oli 8,3 kuukautta (vaihteluväli 1,1–8,5 kuukautta) ja 301 osallistujaa oli seurattu  $\geq 6$  kuukautta tehosteannoksen saamisesta tiedonkeruun määräpäivään saakka (22. marraskuuta 2021).

Tehosteannoksen yleinen turvallisuusprofiili oli samankaltainen kuin 2 annoksen jälkeen todettu turvallisuusprofiili. 18–55-vuotiaiden tutkittavien yleisimpiä haittavaikutuksia olivat injektiokohdan kipu ( $> 80$  %), väsymys ( $> 60$  %), päänsärky ( $> 40$  %), lihaskipu ( $> 30$  %), vilunväristykset ja nivelsärky ( $> 20$  %).

Tutkimuksessa 4, joka oli lumekontrolloitu tehostetutkimus, vähintään 16-vuotiaat tutkimuksesta 2 rekrytoidut osallistujat saivat Comirnaty-tehosteannoksen (5 081 osallistujaa) tai lumerokotteen (5 044 osallistujaa) vähintään 6 kuukautta toisen Comirnaty-annoksen jälkeen. Tehosteannoksen saaneiden osallistujien seuranta-ajan mediaani sokkoutetussa lumelääkekontrolloidussa seurannassa oli 2,8 kuukautta (vaihteluväli 0,3–7,5 kuukautta) tehosteannoksen saamisesta tiedonkeruun määräpäivään saakka (8. helmikuuta 2022). Näistä 1 281 osallistujaa (895 Comirnaty-valmistetta

saanutta ja 386 lumelääkettä saanutta) on seurattu  $\geq 4$  kuukautta Comirnaty-tehosteannoksen saamisen jälkeen. Comirnaty-valmisteeseen liittyviä uusia haittavaikutuksia ei löydetty.

Tutkimuksen 2 vaiheeseen 2/3 osallistuneista 825:stä iältään 12–15-vuotiaasta nuoresta koostunut alaryhmä, joka oli saanut alkuperäisen 2 annosta sisältävän Comirnaty-perussarjan, sai Comirnaty-tehosteannoksen noin 11,2 kuukautta (vaihteluväli 6,3–20,1 kuukautta) toisen annoksen jälkeen. Tehosteannoksen saaneiden osallistujien seuranta-ajan mediaani oli 9,5 kuukautta (vaihteluväli 1,5–10,7 kuukautta) tiedonkeruun määräpäivään saakka (3. marraskuuta 2022). Comirnaty-valmisteeseen liittyviä uusia haittavaikutuksia ei löydetty.

#### *Vähintään 12-vuotiaat tutkittavat – myöhempien tehosteannosten jälkeen*

Kolme Comirnaty-annosta saanut alaryhmä, johon kuului 325 aikuista 18-vuotiaista enintään 55-vuotiaisiin, sai Comirnaty-tehosteen (neljännen annoksen) 90-180 vuorokautta kolmannen annoksen jälkeen. Comirnaty-tehosteen (neljännen annoksen) saaneiden osallistujien mediaaniseuranta-aika oli 1,4 kuukautta tiedonkeruun katkaisupäivään 11. maaliskuuta 2022 asti. Yleisimmät haittavaikutukset näillä osallistujilla olivat pistoskohdan kipu ( $> 70\%$ ), väsymys ( $> 60\%$ ), päänsärky ( $> 40\%$ ), lihaskipu ja vilunväreet ( $> 20\%$ ) ja nivelkipu ( $> 10\%$ ).

Tutkimuksen 4 (faasi 3) alaryhmässä 305 vähintään 55-vuotiaista aikuista, jotka olivat saaneet kolme Comirnaty-annosta, saivat Comirnaty-tehosteen (neljännen annoksen) 5-12 kuukautta kolmannen annoksen jälkeen. Comirnaty-tehosteannoksen (neljännen annoksen) saaneiden osallistujien mediaaniseuranta-aika oli vähintään 1,7 kuukautta tiedonkeruun katkaisupäivään 16. toukokuuta 2022 asti. Comirnaty-tehosteen (neljäs annos) yleinen turvallisuusprofiili vastasi edellisen Comirnaty-tehosteen (kolmas annos) turvallisuusprofiilia. Yleisimmät haittavaikutukset vähintään 55-vuotiailla osallistujilla olivat pistoskohdan kipu ( $> 60\%$ ), väsymys ( $> 40\%$ ), päänsärky ( $> 20\%$ ), lihaskipu ja vilunväreet ( $> 10\%$ ).

*Tehosteannos, kun perussarja on annettu jollakin toisella myyntiluvallisella COVID-19-rokotteella*  
Viidessä itsenäisessä tutkimuksessa, jotka koskivat Comirnaty-tehosteannoksen käyttöä henkilöillä, jotka olivat saaneet perussarjan jollakin toisella myyntiluvallisella COVID-19-rokotteella (heterologinen tehosteannos), ei havaittu uusia turvallisuuteen liittyviä tekijöitä (ks. kohta 5.1).

#### *Omikronia vastaan mukautettu Comirnaty*

*Vähintään 12-vuotiaat osallistujat – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -tehosteannoksen jälkeen (neljäs annos)*

Tutkimuksen 5 (faasi 2/3) alaryhmässä 107 12–17-vuotiaasta osallistujaa, 313 18–55-vuotiaasta tutkittavaa ja 306 vähintään 56-vuotiaasta tutkittavaa, jotka olivat saaneet 3 Comirnaty-annosta, saivat Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 mikrogrammaa) -tehosteen 5,4–16,9 kuukautta kolmannen annoksen jälkeen. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -tehosteannoksen (neljännen annoksen) saaneiden osallistujien mediaaniseuranta-aika oli vähintään 1,5 kuukautta.

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5-tehosteen (neljäs annos) yleinen turvallisuusprofiili vastasi kolmen annoksen jälkeen havaittua turvallisuusprofiilia. Yleisimmät haittavaikutukset vähintään 12-vuotiailla osallistujilla olivat pistoskohdan kipu ( $> 60\%$ ), väsymys ( $> 50\%$ ), päänsärky ( $> 40\%$ ), lihaskipu ( $> 20\%$ ), vilunväreet ( $> 10\%$ ) ja nivelkipu ( $> 10\%$ ).

#### Taulukko vähintään 12-vuotiailla esiintyneistä haittavaikutuksista Comirnaty-valmisteen ja Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -valmisteen kliinisten tutkimusten ja Comirnaty-valmisteen myyntiintulon jälkeisen kokemuksen perusteella

Kliinisissä tutkimuksissa havaitut haittavaikutukset on lueteltu alla seuraavien esiintymistiheysluokkien mukaisesti: Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), Yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), Melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), Harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), Hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ), Tunteeton (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

**Taulukko 1. Vähintään 12-vuotiailla esiintyneet haittavaikutukset Comirnaty-valmisteen ja Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -valmisteen kliinisissä tutkimuksissa ja Comirnaty-valmisteen myyntiintulon jälkeisessä kokemuksessa**

<b>Elinjärjestelmä-luokka</b>	<b>Esiintymistiheys</b>	<b>Haittavaikutus</b>
Veri ja imukudos	Yleinen	Lymfadenopatia <sup>a</sup>
Immuuni-järjestelmä	Melko harvinainen	Yliherkkyysoireet (esim. ihottuma, kutina, nokkosihottuma <sup>b</sup> , angioödeema <sup>b</sup> )
	Tunteeton	Anafylaksia
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Melko harvinainen	Ruokahalun heikentyminen
Psyykkiset häiriöt	Melko harvinainen	Unettomuus
Hermosto	Hyvin yleinen	Päänsärky
	Melko harvinainen	Heitehuimaus <sup>d</sup> ; letargia
	Harvinainen	Akuutti perifeerinen kasvohalvaus <sup>c</sup>
	Tunteeton	Parestesia <sup>d</sup> ; hypestesia <sup>d</sup>
Sydän	Hyvin harvinainen	Sydänlihastulehdus <sup>d</sup> ; sydänpussitulehdus <sup>d</sup>
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Ripuli <sup>d</sup>
	Yleinen	Pahoinvointi, oksentelu <sup>d</sup>
Iho ja ihonalainen kudos	Melko harvinainen	Liikahikoilu, yöhikoilu
	Tunteeton	Erythema multiforme <sup>d</sup>
Luusto, lihakset ja sidekudos	Hyvin yleinen	Nivelsärky, lihaskipu
	Melko harvinainen	Raajakipu <sup>e</sup>
Sukupuolielimet ja rinnat	Tunteeton	Runsas kuukautisvuoto <sup>h</sup>
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Kipu injektio kohdassa, väsymys, vilunväristykset, kuume <sup>f</sup> , injektio kohdan turvotus
	Yleinen	Injektio kohdan punoitus
	Melko harvinainen	Voimattomuus, huonovointisuus, injektio kohdan kutina
	Tunteeton	Rokotetun raajan voimakas turvotus <sup>d</sup> , kasvojen turvotus <sup>g</sup>

- a. 5-vuotiailla ja sitä vanhemmilla tutkittavilla lymfadenopatian esiintymistiheyden raportoitiin olevan suurempi tehosteannoksen jälkeen ( $\leq 2,8\%$ ) kuin ensimmäisten rokoteannosten jälkeen ( $\leq 0,9\%$ ).
- b. Nokkosihottuman ja angioödeeman esiintymistiheysluokka oli harvinainen.
- c. 14. marraskuuta 2020 mennessä kliinisten tutkimusten turvallisuusseuranta-aikana akuuttia perifeeristä kasvohalvausta (eli pareesia) raportoitiin neljällä rokotetta saaneella COVID-19-mRNA-rokoteryhmässä. Kasvohalvaus alkoi päivänä 37 ensimmäisen rokoteannoksen jälkeen (rokotettu ei saanut toista annosta) ja päivinä 3, 9 ja 48 toisen annoksen jälkeen. Akuuttia perifeeristä kasvohalvausta (eli pareesia) ei raportoitu lumerokotteen saaneissa ryhmässä.
- d. Haittavaikutus määritetty myyntiintulon jälkeen.
- e. Koskee käsivartta, johon rokote annettiin.
- f. Kuumeesiintymistiheys oli suurempi 2. annoksen kuin 1. annoksen jälkeen.
- g. Markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu kasvojen turvotusta rokotteen saaneilla henkilöillä, joille on aiemmin annettu ihonalaisia täyteaineinjektioita.
- h. Useimmat tapaukset eivät ole olleet vakavia, ja ne ovat olleet ohimeneviä.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Sydänlihastulehdus ja sydänpussitulehdus

Comirnaty-rokotuksen jälkeinen sydänlihastulehduksen riski on suurin nuorilla miehillä (ks. kohta 4.4).

Kahdessa laajassa eurooppalaisessa farmakoepidemiologisessa tutkimuksessa arvioitiin nuorten miesten suurentunutta sairastumisriskiä toisen Comirnaty-annoksen jälkeen. Yksi tutkimus osoitti, että

seitsemän päivän kuluttua toisesta annoksesta 12–29-vuotiailla miehillä esiintyi noin 0,265 (95 %:n luottamusväli 0,255–0,275) sydänlihastulehdustapausta enemmän 10 000:ta henkilöä kohti kuin rokottamattomilla henkilöillä. Toinen tutkimus osoitti, että 28 päivän kuluttua toisesta annoksesta 12–29-vuotiailla miehillä esiintyi noin 0,56 (95 %:n luottamusväli 0,37–0,74) ylimääräistä sydänlihastulehdusta 10 000:ta kohti rokottamattomiin henkilöihin verrattuna.

Rajalliset tiedot viittaavat siihen, että Comirnaty-rokotteen jälkeisen sydänlihäs- ja sydänpussitulehduksen riski on alhaisempi 5–11-vuotiailla kuin 12–17 -vuotiailla.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta ja ilmoittavan eränumeron, jos se on saatavilla.

### **4.9 Yliannostus**

Yliannostustietoja on saatavilla 52 tutkittavasta, jotka saivat kliinisessä tutkimuksessa laimennusvirheen vuoksi 58 mikrogrammaa Comirnaty-rokotetta. Rokotteen saaneet eivät raportoineet reaktogeenisuuden tai haittavaikutusten lisääntymisestä.

Yliannostustapauksissa suositellaan tarkkailemaan elintoimintoja ja antamaan oireenmukaista hoitoa.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: rokotteet, virusrokotteet, ATC-koodi: J07BN01

#### Vaikutusmekanismi

Comirnaty-valmisteen nukleosidimuokattu lähetti-RNA on pakattu lipidinanopartikkeleihin, jotka mahdollistavat ei-replikoituvan RNA:n toimittamisen isäntäsoluihin, jotta SARS-CoV-2-viruksen S-antigeenin suora lyhytaikainen ekspressio on mahdollista. mRNA koodaa kalvoankkuroitua täyspitkää S-antigeenia, jossa on kaksi pistemutaatiota keskiheliksisissä. Näiden kahden aminohapon mutaatio proliiniksi lukitsee S-proteiinin antigeenisesti suosiolliseen prefuusiokonformaatioon. Rokote saa aikaan sekä neutraloivan vasta-ainevasteen että soluvälitteisen immuunivasteen piikkiantigeenia (S) vastaan. Vasteet voivat suojata COVID-19:ltä.

#### Teho

##### *Omikronia vastaan mukautettu Comirnaty*

*Immunogeenisuus vähintään 12-vuotiailla osallistujilla – tehosteannoksen (neljäs annos) jälkeen*  
Tutkimuksen 5 alaryhmän analyysissä 105 12–17-vuotiasta osallistujaa, 297 18–55-vuotiasta osallistujaa, ja 286 vähintään 56-vuotiasta osallistujaa, jotka olivat aiemmin saaneet kahden annoksen Comirnaty-perussarjan ja -tehosteannoksen, saivat Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -tehosteen (neljännen annoksen). 12–17-vuotiasta osallistujista 75,2 %, 18–55-vuotiasta osallistujista 71,7 %, ja vähintään 56-vuotiasta osallistujista 61,5 % oli lähtötilanteessa SARS-CoV-2-positiivisia.

Analyysit, jotka perustuivat 50 % Omicron BA.4-5:stä ja referenssikannasta neutraloivien vasta-ainetitterien (NT50) arviointiin vähintään 56-vuotiailla osallistujilla, jotka saivat Original/Omicron BA.4-5 -tehosteen (neljännen annoksen) tutkimuksessa 5, verrattuna osallistujien alaryhmään tutkimuksesta 4, jotka saivat Comirnaty-tehosteen (neljännen annoksen), osoittivat Comirnaty Original/Omicron BA.4-5:n paremmuuden (superiority) geometrinen keskiarvojen suhteen (GMR) osalta suhteessa Comirnaty-valmisteeseen, ja samanveroisuuden perustuen eroihin serovasteprosenteissa anti-Omicron BA.4-5 -vasteen osalta, ja samanveroisuuden referenssikantaa vastaan muodostuneen immuunivasteen osalta, GMR:n perusteella (taulukko 2).

NT-50-analyysit Omicron BA.4/BA.5:tä vastaan 18–55-vuotiailla osallistujilla, verrattuna vähintään 56-vuotiaisiin osallistujiin, jotka saivat Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -tehosteen (neljäs annos) tutkimuksessa 5, osoittivat samanveroisuuden anti-Omicron BA.4-5 -vasteen suhteen 18–55-vuotiailla, verrattuna vähintään 56-vuotiaisiin osallistujiin, sekä geometrinen keskiarvojen suhteen (GMR) että serovasteprosenttien erojen suhteen (taulukko 2).

Tutkimuksessa arvioitiin myös anti-Omicron BA.4-5 SARS-CoV-2-vasteen ja referenssikantaa vastaan muodostuneen vasteen NT-50-taso ennen rokotusta ja 1 kuukausi rokotuksen jälkeen osallistujilla, jotka saivat tehosteen (neljäs annos) (taulukko 3).

**Taulukko 2. SARS-CoV-2 GMT:t (NT50) ja ero serovasteessa prosenttiyksikköinä osallistujilla 1 kuukauden kuluttua rokotussarjasta – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tutkimuksesta 5 ja Comirnaty tutkimuksen 4 alaryhmästä – osallistujat, joilla oli tai ei ollut todisteita SARS-CoV-2 infektiosta – arviointikelpoinen immunogeenisuuspopulaatio**

SARS-CoV-2 GMT:t (NT50) 1 kuukausi rokotussarjan jälkeen								
SARS-CoV-2-neutralointimääritys	Tutkimus 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Tutkimuksen 4 alaryhmä Comirnaty		Ikäryhmien vertailu	Rokoteryhmien vertailu
	18–55-vuotiaat		Vähintään 56- vuotiaat		Vähintään 56- vuotiaat		Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 18–55- vuotiaat/≥ 56- vuotiaat	≥ 56-vuotiaat Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 /Comirnaty
	n <sup>a</sup>	GMT <sup>c</sup> (95 % CI <sup>c</sup> )	n <sup>a</sup>	GMT <sup>b</sup> (95 % CI <sup>b</sup> )	n <sup>a</sup>	GMT <sup>b</sup> (95 % CI <sup>b</sup> )	GMR <sup>c</sup> (95 % CI <sup>c</sup> )	GMR <sup>c</sup> (95 % CI <sup>c</sup> )
Omicron BA.4-5 - NT50 (titteri) <sup>d</sup>	297	4 455,9 (3 851,7, 5 154,8)	284	4 158,1 (3 554,8, 4 863,8)	282	938,9 (802,3, 1 098,8)	0,98 (0,83, 1,16) <sup>e</sup>	2,91 (2,45, 3,44) <sup>f</sup>
Referenssikanta – NT50 (titteri) <sup>d</sup>	-	-	286	16 250,1 (14 499,2, 18 212,4)	289	10 415,5 (9 366,7, 11 581,8)	-	1,38 (1,22, 1,56) <sup>g</sup>
Serovasteen saaneiden osallistujien prosentiosuuksien erot 1 kuukausi rokotussarjan jälkeen								
SARS-CoV-2-neutralointimääritys	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Tutkimuksen 4 alaryhmä Comirnaty		Ikäryhmien vertailu	Rokoteryhmien vertailu ≥ 56-vuotiaat
	18–55-vuotiaat		Vähintään 56- vuotiaat		Vähintään 56- vuotiaat		Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 18–55- vuotiaat/≥ 56	Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 /Comirnaty
	N <sup>h</sup>	n <sup>i</sup> (%) (95 % CI <sup>k</sup> )	N <sup>h</sup>	n <sup>i</sup> (%) (95 % CI <sup>k</sup> )	N <sup>h</sup>	n <sup>i</sup> (%) (95 % CI <sup>j</sup> )	Ero <sup>k</sup> (95 % CI <sup>l</sup> )	Ero <sup>k</sup> (95 % CI <sup>l</sup> )
Omicron BA.4-5 - NT50 (titteri) <sup>d</sup>	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) <sup>m</sup>	26,77 (19,59, 33,95) <sup>n</sup>

Lyhenteet: CI = luottamusväli; GMR = geometrinen keskiarvojen suhde; GMT = geometrinen keskititteri; LLOQ = alempi määrittäysraja; LS: pienin neliösumma; NT50 = 50 % neutraloiva titteri; SARS CoV-2 = koronavirus 2:n aiheuttama vaikea akuutti hengitystieoireyhtymä.

Huomautus: Serovaste määriteltiin ≥ 4-kertaistumiseksi lähtötilanteesta. Jos lähtötilanteen arvo jäi LLOQ:n alapuolelle,

rokotteen jälkeen tehdyssä mittauksessa saatu tulos  $\geq 4 \times \text{LLOQ}$  määriteltiin serovasteeksi.

- $n$  = Osallistujien lukumäärä, joilta oli saatavilla päteviä ja varmoja määrittystuloksia tietyssä määrittämissä annettuna näytteenoton ajankohtana.
- GMT-arvot ja kaksisuuntaiset 95 %:n luottamusvälit laskettiin korottamalla potenssiin titterien logaritmikeskiarvot ja vastaavat luottamusvälit (perustuu Studentin t-jakaumaan). LLOQ:n alapuolelle jäävien määrittystulosten arvoksi määritettiin  $0,5 \times \text{LLOQ}$ .
- GMR-arvot ja kaksisuuntaiset 95 %:n luottamusvälit laskettiin korottamalla potenssiin LS-keskiarvojen ja vastaavien luottamusvälien ero, perustuen logaritmisesti muunnettujen neutraloivien titterien analyysiin, jossa käytettiin lineaarista regressiomallia, termeinä lähtötilanteen neutraloiva titteri (logaritminen asteikko) ja rokoteryhmä tai ikäryhmä.
- SARS-CoV-2 NT50 määritettiin käyttämällä validoitua 384-kuoppaista määrittäystalustaa (alkuperäinen kanta [USA-WA1/2020, eristetty tammikuussa 2020] ja Omicron B.1.1.529 -alavariantti BA.4/BA.5).
- Samanveroisuus todetaan, jos GMR:n kaksisuuntaisen 95 %:n luottamusvälin alaraja on yli 0,67.
- Paremmuus todetaan, jos GMR:n kaksisuuntaisen 95 %:n luottamusvälin alaraja on yli 1.
- Samanveroisuus todetaan, jos GMR:n kaksisuuntaisen 95 %:n luottamusvälin alaraja on yli 0,67 ja GMR:n piste-estimaatti on  $\geq 0,8$ .
- $N$  = Niiden osallistujien lukumäärä, joilla on päteviä ja varmoja määrittystuloksia tietyssä määrittämissä sekä ajankohtana ennen rrokotusta ja annettuna näytteenoton ajankohtana. Tämä arvo on nimittäjä prosenttiosuuden laskemisessa.
- $n$  = Niiden osallistujien lukumäärä, joilla on serovaste tietyssä määrittämissä tietynä näytteenoton ajankohtana.
- Eksakti kaksisuuntainen luottamusväli, joka perustuu Clopper-Pearsonin menetelmään.
- Suhteellisten osuuksien ero, joka ilmaistaan prosenttiosuutena.
- Kaksisuuntainen luottamusväli, joka perustuu Miittisen ja Nurmisen menetelmällä lasketulle suhteellisten osuuksien erolle, ositettu lähtötilanteen neutraloivan titterin kategorian mukaan ( $<$  mediaani,  $\geq$  mediaani) Lähtötilanteen neutraloivien tittereiden mediaani laskettiin perustuen yhdistettyihin tietoihin kahdessa vertailuryhmässä.
- Samanveroisuus todetaan, jos serovasteen saaneiden osallistujien prosenttiosuuksien eron kaksisuuntaisen 95 % luottamusvälin alaraja on  $> -10$  %.
- Samanveroisuus todetaan, jos serovasteen saaneiden osallistujien prosenttiosuuksien eron kaksisuuntaisen 95 % luottamusvälin alaraja on  $> -5$  %.

**Taulukko 3. Tittereiden geometriset keskiarvot – Tutkimuksen 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -alaryhmät –ennen tehostetta (neljäs annos) ja 1 kuukausi tehosteen jälkeen – vähintään 12-vuotiaat osallistujat – todisteita tai ei todisteita infektiosta - arviointikelpoinen immunogeenisuus -populaatio**

SARS-CoV-2-neutralointi-määrittäminen	Näytteenoton ajankohta <sup>a</sup>	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5					
		12–17-vuotiaat		18–55-vuotiaat		Vähintään 56-vuotiaat	
		$n^b$	GMT <sup>c</sup> (95 % CI <sup>c</sup> )	$n^b$	GMT <sup>c</sup> (95 % CI <sup>c</sup> )	$n^b$	GMT <sup>c</sup> (95 % CI <sup>c</sup> )
Omicron BA.4-5 - NT50 (titteri) <sup>d</sup>	Ennen rrokotusta	104	1 105,8 (835,1, 1 464,3)	294	569,6 (471,4, 688,2)	284	458,2 (365,2, 574,8)
	1 kuukausi	105	8 212,8 (6 807,3, 9 908,7)	297	4 455,9 (3 851,7, 5 154,8)	284	4 158,1 (3 554,8, 4 863,8)
Referenssikanta – NT50 (titteri) <sup>d</sup>	Ennen rrokotusta	105	6 863,3 (5 587,8, 8 430,1)	296	4 017,3 (3 430,7, 4 704,1)	284	3 690,6 (3 082,2, 4 419,0)
	1 kuukausi	105	23 641,3 (20 473,1, 27 299,8)	296	16 323,3 (14 686,5, 18 142,6)	286	16 250,1 (14 499,2, 18 212,4)

Lyhenteet: CI = luottamusväli; GMT = geometrinen keskititteri; LLOQ = alempi määrittämissä raja; NT50 = 50 % neutraloiva titteri; SARS CoV-2 = koronavirus 2:n aiheuttama vaikea akuutti hengitystieoireyhtymä.

- Tutkimussuunnitelmassa määritetty ajankohta verinäytteen ottamiselle.
- $n$  = Osallistujien lukumäärä, joilta oli saatavilla päteviä ja varmoja määrittämissä tuloksia valituille määrittämissä annettuna ajankohtana.
- GMT-arvot ja kaksisuuntaiset 95 %:n luottamusvälit laskettiin korottamalla potenssiin titterien logaritmikeskiarvot ja vastaavat luottamusvälit (perustuu Studentin t-jakaumaan). LLOQ:n alapuolelle jäävien määrittämissä tulosten arvoksi määritettiin  $0,5 \times \text{LLOQ}$ .
- SARS-CoV-2 NT50 määritettiin käyttämällä validoitua 384-kuoppaista määrittäystalustaa (alkuperäinen kanta [USA-WA1/2020, eristetty tammikuussa 2020] ja Omicron B.1.1.529 -alavariantti BA.4-5).

#### Comirnaty 30 mikrogrammaa

Tutkimus 2 on vaiheen 1/2/3 monikeskustehotutkimus, joka on satunnaistettu, monikansallinen, lumelääkekontrolloitu, tarkkailijasokkoutettu annoksen löytämiseksi ja rokotekandidaatin

valitsemiseksi vähintään 12-vuotiailla henkilöillä tehty tutkimus. Satunnaistus ositettiin iän mukaan: 12–15-vuotiaat, 16–55-vuotiaat ja vähintään 56-vuotiaat niin, että vähintään 40 % osallistujista oli  $\geq$  56-vuotiaiden ositteessa. Tutkimukseen ei otettu immuunipuutteisia henkilöitä tai henkilöitä, joilla oli aiempi kliininen tai mikrobiologinen COVID-19-diagnoosi. Tutkimukseen otettiin osallistujia, joilla oli hyvässä hoitotasapainossa oleva perussairaus (joka ei edellyttänyt merkittävää hoidon muuttamista tai pahenemisvaiheen vuoksi sairaalahoitoa 6 viikon aikana ennen tutkimukseen rekrytointia), sekä osallistujia, joilla oli tunnetusti hoitotasapainossa oleva HIV-infektio, hepatiitti C -virus (HCV) tai hepatiitti B -virus (HBV).

#### *Teho vähintään 16-vuotiailla henkilöillä – 2 annoksen jälkeen*

Tutkimuksen 2 vaiheen 2/3 osiossa, joka perustui 14. marraskuuta 2020 mennessä kertyneisiin tietoihin, noin 44 000 osallistujaa satunnaistettiin tasaisesti saamaan joko kaksi ensimmäistä käyttöön hyväksyttyä COVID-19-mRNA-rokoteannosta tai kaksi lumerokoteannosta. Tehoanalyyseissa oli mukana henkilöitä, jotka saivat toisen rokotuksen 19–42 vuorokauden kuluttua ensimmäisestä rokotuksesta. Suurin osa (93,1 %) rokotteen saajista sai toisen annoksen 19-23 vuorokautta ensimmäisen annoksen jälkeen. Osallistujia on suunniteltu seurattavan enintään 24 kuukautta 2. annoksen jälkeen COVID-19-suojan turvallisuuden ja tehon arvioimiseksi. Kliinisessä tutkimuksessa lumerokote ja COVID-19-mRNA-rokote voitiin antaa vähintään 14 vuorokautta ennen influenssarokotetta tai vähintään 14 vuorokautta sen jälkeen. Kliinisessä tutkimuksessa lumerokote tai COVID-19-mRNA-rokote voitiin antaa vähintään 60 vuorokautta ennen veri- tai plasmatuotteiden tai immunoglobuliinien antamista tai vähintään 60 vuorokautta sen jälkeen tutkimuksen päättymiseen asti.

Ensisijaisen päätetapahtuman, tehon, analyysiryhmään sisältyi 36 621 vähintään 12-vuotiasta (18 242 COVID-19-mRNA-rokoteryhmässä ja 18 379 lumerokoteryhmässä), joilla ei ollut merkkejä aiemmasta SARS-CoV-2-infektiosta 7. päivänä toisen annoksen jälkeen. Lisäksi 134 tutkittavaa oli iältään 16–17 vuotta (66 COVID-19-mRNA-rokoteryhmässä ja 68 lumerokotteen saaneessa ryhmässä) ja 1 616 tutkittavaa vähintään 75-vuotiaita (804 COVID-19 m-RNA-rokoteryhmässä ja 812 lumerokotteen saaneessa ryhmässä).

Ensisijaisen tehoanalyysin hetkellä osallistujia oli seurattu oireisen COVID-19:n varalta yhteensä 2 214 henkilövuotta COVID-19-mRNA-rokoteryhmässä ja yhteensä 2 222 henkilövuotta lumerokoteryhmässä.

Kliinisesti merkityksellisiä eroja ei rokotteen yleisessä tehossa ollut osallistujilla, joilla oli yksi tai useampi samanaikainen vaikean COVID-19:n riskiä lisäävä perussairaus (esim. astma, painoindeksi (BMI)  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup>, krooninen keuhkosairaus, diabetes mellitus, korkea verenpaine).

Tiedot rokotteen tehosta esitetään taulukossa 4.

**Taulukko 4. Rokotteen teho – COVID-19:n ilmeneminen vähintään 7 vuorokautta 2. annoksen jälkeen ikäryhmittäin – osallistujat, joilla ei ollut todisteita infektiosta ennen kuin 2. annoksesta oli kulunut 7 vuorokautta – arvioitavissa oleva tehopopulaatio (7 vuorokautta)**

<b>COVID-19:n ilmeneminen vähintään 7 vuorokautta 2. annoksen jälkeen osallistujilla, joilla ei ollut todisteita aiemmasta SARS-CoV-2-infektiosta*</b>			
<b>Alaryhmä</b>	<b>COVID-19-mRNA-rokote N<sup>a</sup> = 18 198 tapausta n<sup>1b</sup> Seuranta-aika<sup>c</sup> (n<sup>2d</sup>)</b>	<b>Lumerokote N<sup>a</sup> = 18 325 tapausta n<sup>1b</sup> Seuranta-aika<sup>c</sup> (n<sup>2d</sup>)</b>	<b>Rokotteen teho % (95 %:n CI)<sup>e</sup></b>
Kaikki osallistujat	8 2,214 (17 411)	162 2,222 (17 511)	95,0 (90,0; 97,9)
16–64-vuotiaat	7 1,706 (13 549)	143 1,710 (13 618)	95,1 (89,6; 98,1)
Vähintään 65-vuotiaat	1	19	94,7

	0,508 (3 848)	0,511 (3 880)	(66,7; 99,9)
65–74-vuotiaat	1 0,406 (3 074)	14 0,406 (3 095)	92,9 (53,1; 99,8)
Vähintään 75-vuotiaat	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1; 100,0)

Huomautus: Vahvistetut tapaukset määritettiin käänteistranskriptiopolymeraasiketjureaktiolla (RT-PCR) ja vähintään yhdellä COVID-19:ään viittaavalla oireella [\*Tapauksen määritelmä: (vähintään yksi seuraavista) kuume, uusi tai voimistunut yskä, uusi tai lisääntynyt hengenahdistus, vilunväristykset, uusi tai lisääntynyt lihaskipu, uusi maku- tai hajuaistin häviäminen, kurkkukipu, ripuli tai oksentelu.]

\* Analyysiin sisällytettiin osallistujia, joilla ei ollut serologisia tai virologisia todisteita (ennen kuin viimeisestä annoksesta oli kulunut 7 vuorokautta) aiemmasta SARS-CoV-2-infektiosta (eli negatiivinen N-proteiiniin sitoutuva vasta-aine [seerumi] käynnillä 1, eikä nukleiinihappojen amplifikaatiotestillä (NAAT) (nenänielunäyte) todettua SARS-CoV-2-infektiota käynneillä 1 ja 2), ja jotka saivat negatiivisen tuloksen NAAT-testistä (nenänielunäyte) kaikilla aikataulun ulkopuolisilla käynneillä, jotka järjestettiin ennen kuin 2. annoksesta oli kulunut 7 vuorokautta.

- N = Osallistujien lukumäärä ryhmässä.
- n1 = Päätetapahtuman määritelmän saavuttaneiden osallistujien lukumäärä.
- Kokonaisseuranta-aika 1 000 henkilövuotena kyseisen päätetapahtuman suhteen kaikilla osallistujilla, joilla oli mahdollisuus saavuttaa päätetapahtuma. COVID-19-tapausten keräysjakso alkoi 7 vuorokauden kuluttua annoksen 2 saamisesta ja päättyi seurantajakson loppuun.
- n2 = Osallistujien määrä, joilla oli mahdollisuus saavuttaa päätetapahtuma.
- Rokotteen tehon kaksisuuntainen luottamusväli (CI) määritettiin Clopper-Pearsonin menetelmällä ja on mukautettu seuranta-aikaan. Luottamusväliä (CI) ei ole korjattu kerrannaisuuden osalta.

COVID-19-mRNA-rokotteen teho ensimmäisen COVID-19-sairauden estämisessä vähintään 7 vuorokautta 2. annoksen jälkeen oli 94,6 % (95 %:n luottamusväli 89,6–97,6 %) verrattuna lumerokotteeseen, kun tutkittiin vähintään 16-vuotiaita, joilla oli tai ei ollut todisteita aiemmasta SARS CoV-2-infektiosta.

Lisäksi ensisijaisen päätetapahtuman alaryhmäanalyytit osoittivat tehon piste-estimaattien olevan samankaltaisia sukupuolesta ja etnisestä ryhmästä riippumatta ja osallistujilla, joilla oli samanaikaisten sairauksiensa takia suuri vaikean COVID-19:n riski.

Päivitettyihin tehoanalyyseihin sisällytettiin sokkoutetun lumekontrolloidun seurannan aikana kertyneet uudet vahvistetut COVID-19-tapaukset, ja tehopopulaation osalta ne edustavat enintään 6 kuukauden pituista ajanjaksoa 2. annoksen jälkeen.

Päivitettyt tiedot rokotteen tehosta esitetään taulukossa 5.

**Taulukko 5. Rokotteen teho – COVID-19:n ilmeneminen vähintään 7 vuorokautta 2. annoksen jälkeen ikäryhmittäin – osallistujat, joilla ei ollut todisteita aiemmasta SARS-CoV-2-infektiosta\* ennen kuin 2. annoksesta oli kulunut 7 vuorokautta – arvioitavissa oleva tehopopulaatio (7 vuorokautta) lumekontrolloidun seurantajakson aikana**

Alaryhmä	COVID-19-mRNA-rokote N <sup>a</sup> = 20 998 tapausta n1 <sup>b</sup> Seuranta-aika <sup>c</sup> (n2 <sup>d</sup> )	Lumerokote N <sup>a</sup> = 21 096 tapausta n1 <sup>b</sup> Seuranta-aika <sup>c</sup> (n2 <sup>d</sup> )	Rokotteen teho % (95 %:n CI <sup>e</sup> )
Kaikki osallistujat <sup>f</sup>	77 6,247 (20 712)	850 6,003 (20 713)	91,3 (89,0; 93,2)
16–64-vuotiaat	70 4,859 (15 519)	710 4,654 (15 515)	90,6 (87,9; 92,7)
Vähintään 65-vuotiaat	7 1,233 (4 192)	124 1,202 (4 226)	94,5 (88,3; 97,8)



65–74-vuotiaat	6 0,994 (3 350)	98 0,966 (3 379)	94,1 (86,6; 97,9)
Vähintään 75- vuotiaat	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

Huomautus: Vahvistetut tapaukset määritettiin käänteistranskriptiopolymeraasiketjureaktiolla (RT-PCR) ja vähintään yhdellä COVID-19:ään viittaavalla oireella (oireita olivat kuume, uusi tai voimistunut yskä, uusi tai lisääntynyt hengenahdistus, vilunväristykset, uusi tai lisääntynyt lihaskipu, uusi maku- tai hajuaistin häviäminen, kurkkukipu, ripuli, oksentelu).

\* Analyysiin sisällytettiin osallistujia, joilla ei ollut todisteita aiemmasta SARS-CoV-2-infektiosta (eli negatiivinen N-proteiiniin sitoutuva vasta-aine [seerumi] käynnillä 1, eikä NAAT-testillä (nenänielunäyte) todettua SARS-CoV-2-infektiota käynneillä 1 ja 2), ja jotka saivat negatiivisen tuloksen NAAT-testistä (nenänielunäyte) kaikilla aikataulun ulkopuolisilla käynneillä, jotka järjestettiin ennen kuin 2. annoksesta oli kulunut 7 vuorokautta.

- N = Osallistujien lukumäärä ryhmässä.
- n1 = Päätetapahtuman määritelmän saavuttaneiden osallistujien lukumäärä.
- Kokonaisseuranta-aika 1 000 henkilövuotena kyseisen päätetapahtuman suhteen kaikilla osallistujilla, joilla oli mahdollisuus saavuttaa päätetapahtuma. COVID-19-tapausten keräysjakso alkoi 7 vuorokauden kuluttua annoksen 2 saamisesta ja päättyi seurantajakson loppuun.
- n2 = Osallistujien määrä, joilla oli mahdollisuus saavuttaa päätetapahtuma.
- Rokotteen tehon kaksisuuntainen 95 %:n luottamusväli (CI) määritettiin Clopper-Pearsonin menetelmällä ja on mukautettu seuranta-aikaan.
- Mukaan lukien 12–15-vuotiailla osallistujilla vahvistetut tapaukset: COVID-19-mRNA-rokoteryhmässä 0, lumeryhmässä 16.

Päivitetystä tehoanalyysistä COVID-19-mRNA-rokotteen teho ensimmäisen COVID-19-sairauden estämisessä vähintään 7 vuorokautta 2. annoksen jälkeen oli 91,1 % (95 %:n luottamusväli 88,8–93,0 %) verrattuna lumerokotteeseen aikana, jolloin Wuhan/villityyppi- ja alfavariantit olivat vallitsevia viruskantoja, kun tutkittiin arviointikelpoista tehopopulaatiota, jolla oli tai ei ollut todisteita aiemmasta SARS CoV-2-infektiosta.

Lisäksi päivitetty tehoanalyysit osoittivat tehon piste-estimaattien olevan samankaltaisia sukupuolesta, etnisestä ryhmästä ja maantieteellisestä sijainnista riippumatta ja osallistujilla, joilla oli samanaikaisten sairauksien ja liikalihavuuden takia suuri vaikean COVID-19:n riski.

#### *Teho vaikean COVID-19-sairauden estämisessä*

Toissijaisten tehon päätetapahtumien päivitetty tehoanalyysit tukivat oletusta, että COVID-19-mRNA-rokotteesta on hyötyä vaikean COVID-19-sairauden estämisessä.

Rokotteen teho vaikean COVID-19-sairauden estämisessä esitetään 13. maaliskuuta 2021 saakka vain osallistujista, jotka olivat tai eivät olleet sairastaneet aiemmin SARS-CoV-2-infektion (taulukko 6), sillä COVID-19-tapausten lukumäärä osallistujilla, joilla ei ollut ollut aiempaa SARS-CoV-2-infektiota, oli sama kuin osallistujilla, jotka olivat tai eivät olleet sairastaneet aiemmin SARS-CoV-2-infektion sekä COVID-19-mRNA-rokotteen saaneissa ryhmässä että lumeryhmässä.

**Taulukko 6. Rokotteen teho – Yhdysvaltain elintarvike- ja lääkeviraston (FDA)\* määritelmän mukaisen vaikean COVID-19-sairauden ilmeneminen osallistujilla, jotka olivat tai eivät olleet sairastaneet aiemmin SARS-CoV-2-infektion 1. annoksen jälkeen tai vähintään 7 vuorokautta 2. annoksen jälkeen lumekontrolloidun seurantajakson aikana**

	COVID-19-mRNA-rokote Tapaukset n1 <sup>a</sup> Seuranta-aika (n2 <sup>b</sup> )	Lumerokote Tapaukset n1 <sup>a</sup> Seuranta-aika (n2 <sup>b</sup> )	Rokotteen teho % (95 %:n CI <sup>c</sup> )
1. annoksen jälkeen <sup>d</sup>	1 8,439 <sup>e</sup> (22 505)	30 8,288 <sup>e</sup> (22 435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 vuorokautta 2. annoksen jälkeen <sup>f</sup>	1 6,522 <sup>g</sup> (21 649)	21 6,404 <sup>g</sup> (21 730)	95,3 (70,9; 99,9)

Huomautus: Vahvistetut tapaukset määritettiin käänteistranskriptiopolymeraasiketjureaktiolla (RT-PCR) ja vähintään yhdellä COVID-19:ään viittaavalla oireella (oireita olivat kuume, uusi tai voimistunut yskä, uusi tai lisääntynyt hengenahdistus, vilunväristykset, uusi tai lisääntynyt lihaskipu, uusi maku- tai hajuaistin häviäminen, kurkkukipu, ripuli tai oksentelu).

- \* FDA:n määritelmän mukainen vaikea COVID-19 tarkoittaa vahvistettua COVID-19-sairautta ja vähintään yhtä seuraavista:
- levossa vaikean systeemisen sairauden kliinisiä merkkejä (hengitystiheys  $\geq 30$  hengitystä minuutissa, syketiheys  $\geq 125$  lyöntiä minuutissa, happisaturaatio  $\leq 93$  % huoneilmassa merenpinnan korkeudella tai valtimoveren happiosapaineen ja sisäänhengitysilman happipitoisuuden suhde  $< 300$  mmHg)
  - hengitysvajaus [määritellään suurivirtauksisen happihoidon, ei-invasiivisen ventilaation, mekaanisen ventilaation tai veren kehonulkoisen happeuttamisen (ECMO) tarpeeksi]
  - todisteita sokista (systolinen verenpaine  $< 90$  mmHg, diastolinen verenpaine  $< 60$  mmHg tai vasopressorien tarve)
  - merkittävä akuutti munuaisten, maksan tai hermoston toimintahäiriö
  - hoito teho-osastolla
  - kuolema.
- a.  $n_1$  = Päätetapahtuman määritelmän saavuttaneiden osallistujien lukumäärä.
- b.  $n_2$  = Osallistujien määrä, joilla oli mahdollisuus saavuttaa päätetapahtuma.
- c. Rokotteen tehon kaksisuuntainen luottamusväli (CI) määritettiin Clopper-Pearsonin menetelmällä ja on mukautettu seuranta-aikaan.
- d. Teho arvioitiin 1. annoksen perusteella koko käytettävissä olevasta (modifioidusta hoitoaikaan mukaisesta) tehopopulaatiosta, johon sisältyivät kaikki vähintään yhden tutkimusrokoteannoksen saaneet satunnaistetut osallistajat.
- e. Kokonaisseuranta-aika 1 000 henkilövuotena kyseisen päätetapahtuman suhteen kaikilla osallistujilla, joilla oli mahdollisuus saavuttaa päätetapahtuma. COVID-19-tapausten keräysjakso alkoi 1. annoksen saamisesta ja päättyi seurantajakson loppuun.
- f. Tehon arviointi perustui arviointikelpoiseen tehopopulaatioon (7 vuorokautta), johon sisältyivät kaikki soveltuvat satunnaistetut osallistajat, jotka olivat saaneet kaikki tutkimusrokoteannokset satunnaistetusti ennalta määritetyn aikaikkunan sisällä, ja joilla ei lääkärin arvion mukaan esiintynyt muita merkittäviä poikkeamia tutkimussuunnitelmasta.
- g. Kokonaisseuranta-aika 1 000 henkilövuotena kyseisen päätetapahtuman suhteen kaikilla osallistujilla, joilla oli mahdollisuus saavuttaa päätetapahtuma. COVID-19-tapausten keräysjakso alkoi 7 vuorokauden kuluttua annoksen 2 saamisesta ja päättyi seurantajakson loppuun.

#### *Teho ja immunogeenisuus 12–15-vuotiailla nuorilla – 2 annoksen jälkeen*

Tutkimuksen 2 alustavassa analyysissä 12–15-vuotiailla nuorilla (seuranta-ajan mediaani oli vähintään 2 kuukautta 2. annoksen jälkeen), joilla ei ollut todisteita aiemmasta infektiosta, rokotteen saaneilla 1 005 osallistujalla ei todettu yhtäkään tautitapausta, kun lumerokotteen saaneilla 978 osallistujalla todettiin 16 tapausta. Tehon piste-estimaatti on 100 % (95 %:n luottamusväli 75,3; 100,0). Niiden osallistujien joukossa, joilla oli tai ei ollut todisteita aiemmasta infektiosta, rokotteen saaneilla 1 119 osallistujalla todettiin 0 tapausta ja lumerokotteen saaneilla 1 110 osallistujalla todettiin 18 tapausta. Myös tämä osoittaa tehon piste-estimaatin olevan 100 % (95 %:n luottamusväli 78,1; 100,0).

Tehoanalyysija päivitettiin lisäämällä sokkoutetun lumelääkekontrolloidun seurantajakson aikana ilmenneitä uusia varmistettuja COVID-19-tapauksia, jolloin tehopopulaation seuranta-aika oli enintään 6 kuukautta 2. annoksen jälkeen.

Tutkimuksen 2 päivitettyssä tehoanalyysissä 12–15-vuotiailla nuorilla, joilla ei ollut todisteita aikaisemmasta infektiosta, 1 057 rokotetun osallistujan joukossa ei esiintynyt lainkaan tapauksia ja 1 030 lumerokotteen saaneen joukossa esiintyi 28 tapausta. Tehon piste-estimaatti on 100 % (95 %:n luottamusväli 86,8; 100,0) aikana, jolloin alfavariantti oli vallitseva viruskanta. Niillä osallistujilla, joilla joko oli tai ei ollut todisteita aikaisemmasta infektiosta, 1 119 rokotetun osallistujan joukossa ei esiintynyt lainkaan tapauksia ja 1 109 lumerokotteen saaneen joukossa esiintyi 30 tapausta. Myös tämä osoittaa tehon piste-estimaatin olevan 100 % (95 %:n luottamusväli 87,5; 100,0).

Tutkimuksessa 2 SARS-CoV-2:n neutraloivien titterien analyysi tehtiin 1 kuukausi toisen annoksen jälkeen osajoukolla, johon valittiin sattumanvaraisesti osallistujia, joilla ei ollut serologisia tai virologisia todisteita aiemmasta SARS-CoV-2-infektiosta siihen mennessä, kun toisen annoksen saamisesta oli kulunut 1 kuukausi. 12–15-vuotiaiden nuorten ( $n = 190$ ) vastetta verrattiin 16–25-vuotiaiden osallistujien ( $n = 170$ ) vasteeseen.

12–15-vuotiaiden ikäryhmän ja 16–25-vuotiaiden ikäryhmän geometrinen keskititerien (GMT) suhde oli 1,76 ja 2-tahoinen 95 %:n luottamusväli oli 1,47–2,10. Näin ollen 1,5-kertaisen samanveroisuuden kriteeri täyttyi, koska 2-tahoisen 95 %:n luottamusvälin alempi raja oli > 0,67 geometrinen keskiarvojen suhteen (GMR) osalta.

*Immunogeenisuus vähintään 18-vuotiailla osallistujilla – tehosteannoksen jälkeen*

Comirnaty-tehosteannoksen tehokkuus perustui 50 % SARS-CoV-2:sta neutraloivien vasta-ainetiterien (NT50) arviointiin (USA\_WA1/2020) tutkimuksessa 2. Kyseisessä tutkimuksessa tehosteannos annettiin 5–8 kuukautta (mediaani 7 kuukautta) toisen annoksen jälkeen. Tutkimuksessa 2 NT50-analyysit, jotka tehtiin 1 kuukausi tehosteannoksen jälkeen ja joita verrattiin 1 kuukausi perussarjan jälkeen tehtyihin analyysihin 18–55-vuotiailla henkilöillä, joilla ei ollut serologisia tai virologisia todisteita aiemmasta SARS-CoV-2-infektioista enintään 1 kuukausi tehosterokotuksen jälkeen, osoittivat samanveroisuuden sekä geometrinen keskiarvojen suhteen (GMR) että serovasteprosenttien erojen osalta. Osallistujan serovaste määriteltiin NT50-arvon  $\geq 4$ -kertaistumiseksi lähtötilanteesta (ennen perussarjaa). Näiden analyysien yhteenvedot esitetään taulukossa 7.

**Taulukko 7. SARS-CoV-2-neutralointimääritys – NT50 (titteri) <sup>†</sup> (SARS-CoV-2 USA\_WA1/2020) – GMT ja serovasteprosentti 1 kuukausi tehosteannoksen jälkeen vs. 1 kuukausi perussarjan jälkeen – 18–55-vuotiaat osallistajat, joilla ei ollut todisteita infektiosta enintään 1 kuukausi tehosteannoksen jälkeen\* – tehosteannoksen osalta arviointikelpoinen immunogeenisuuspopulaatio<sup>±</sup>**

	n	1 kuukausi tehosteannoksen jälkeen (95 %:n CI)	1 kuukausi perussarjan jälkeen (95 %:n CI)	1 kuukausi tehosteannoksen jälkeen – 1 kuukausi perussarjan jälkeen (97,5 %:n CI)	Samanveroisuuden tavoite saavutettu (K/E)
<b>Geometrinen keskiarvo, 50 % neutraloiva titteri (GMT)<sup>b</sup></b>	212 <sup>a</sup>	2 466,0 <sup>b</sup> (2 202,6; 2 760,8)	755,7 <sup>b</sup> (663,1; 861,2)	3,26 <sup>c</sup> (2,76; 3,86)	K <sup>d</sup>
<b>Serovasteprosentti (%) 50 % neutraloivalle titterille<sup>†</sup></b>	200 <sup>e</sup>	199 <sup>f</sup> 99,5 % (97,2 %; 100,0 %)	190 <sup>f</sup> 95,0 % (91,0 %; 97,6 %)	4,5 % <sup>g</sup> (1,0 %; 7,9 % <sup>h</sup> )	K <sup>i</sup>

Lyhenteet: CI = luottamusväli; GMR = geometrinen keskiarvojen suhde; GMT = geometrinen keskititeri; LLOQ = alempi määrittämiss raja; N-proteiiniin sitoutuva = SARS-CoV-2-nukleoproteiiniin sitoutuva; NAAT = nukleinihappojen amplifikaatiotesti; NT50 = 50 % neutraloiva titteri; SARS-CoV-2 = koronavirus 2:n aiheuttama vaikea akuutti hengitystieoireyhtymä; K/E = kyllä/ei.

<sup>†</sup> SARS-CoV-2:n NT50 määritettiin SARS-CoV-2-viruksen mNeonGreen-mikroneutralisaatiomäärityksellä. Määrityksessä käytetään USA\_WA1/2020-kannasta johdettua fluoresoivaa raportoijavirusta, ja viruksen neutralisaatio luetaan Vero-soluista muodostuvasta yksisolukerroksesta. Näytteen NT50 määritetään resiprookkiseksi seerumilaimennokseksi, jossa 50 % viruksista on neutraloitu.

\* Analyysihin sisällytettiin osallistajat, joilla ei ollut serologisia tai virologisia todisteita (enintään 1 kuukausi Comirnaty-tehosteannoksen jälkeen) aiemmasta SARS-CoV-2-infektioista (eli negatiivinen N-proteiiniin sitoutuva vasta-aine [seerumi], eikä NAAT-testillä [nenänielunäyte] todettua SARS-CoV-2-infektiota) ja jotka saivat negatiivisen tuloksen NAAT-testistä (nenänielunäyte) kaikilla aikataulun ulkopuolisilla käynneillä enintään 1 kuukausi tehosteannoksen jälkeen.

<sup>±</sup> Kaikki soveltuvat osallistajat, jotka olivat saaneet 2 Comirnaty-annosta alkuperäisen satunnaistamisen mukaisesti ja joiden 2. annos oli annettu ennalta määritetyn aikaikkunan sisällä (19–42 vuorokautta 1. annoksen jälkeen), ja jotka saivat Comirnaty-tehosteannoksen, ja joilta oli saatavilla vähintään yksi pätevä ja varma immunogeenisuustulos tehosteannoksen jälkeen asianmukaisen aikaikkunan sisällä (28–42 vuorokautta tehosteannoksen jälkeen) otetusta verikokeesta, ja joilla ei lääkärin arvion mukaan esiintynyt muita merkittäviä poikkeamia tutkimussuunnitelmasta.

a. n = Niiden osallistujien lukumäärä, joilta oli saatavilla päteviä ja varmoja määrittäytuloksia molemmista näytteenottoajankohdista määritetyn aikaikkunan puitteissa.

- b. GMT-arvot ja kaksisuuntaiset 95 %:n luottamusvälit laskettiin korottamalla potenssiin titterien logaritmikeskiarvot ja vastaavat luottamusvälit (perustuu Studentin t-jakaumaan). LLOQ:n alapuolelle jäävien määrittystulosten arvoksi määritettiin  $0,5 \times \text{LLOQ}$ .
- c. GMR-arvot ja kaksisuuntaiset 97,5 %:n luottamusvälit laskettiin korottamalla potenssiin määrittämisen logaritmien keskierot ja vastaavat luottamusvälit (perustuu Studentin t-jakaumaan).
- d. Samanveroisuus todettiin, jos GMR:n kaksisuuntaisen 97,5 %:n luottamusvälin alaraja oli  $> 0,67$  ja GMR:n piste-estimaatti oli  $\geq 0,80$ .
- e.  $n$  = Niiden osallistujien lukumäärä, joilta oli saatavilla päteviä ja varmoja tuloksia kyseisestä määrittämisestä lähtötilanteessa, 1 kuukausi 2. annoksen jälkeen ja 1 kuukausi tehosteannoksen jälkeen määritetyn aikaikkunan puitteissa. Nämä arvot ovat prosenttilaskelmien nimittäjiä.
- f. Niiden osallistujien lukumäärä, joilla todettiin kyseisessä määrittämisessä serovaste tietyn annoksen / näytteenottoajankohdan kohdalla. Eksakti kaksisuuntainen luottamusväli, joka perustuu Clopper-Pearsonin menetelmään.
- g. Suhteellisten osuuksien ero, joka ilmaistaan prosenttilukuna (1 kuukausi tehosteannoksen jälkeen – 1 kuukausi toisen annoksen jälkeen).
- h. Mukautettu Waldin kaksisuuntainen luottamusväli suhteellisten osuuksien erolle, ilmaistaan prosenttilukuna.
- i. Samanveroisuus todettiin, jos prosenttilukujen eron kaksisuuntaisen 97,5 %:n luottamusvälin alaraja oli  $> -10$  %.

*Rokotteen suhteellinen teho vähintään 16-vuotiailla osallistujilla – tehosteannoksen jälkeen*  
 Tutkimukseen 4, joka oli lumekontrolloitu tehostetutkimus, osallistui noin 10 000 vähintään 16-vuotiaasta tutkimuksesta 2 rekrytoitua tutkittavaa, ja sen alustavissa tehoa koskevissa analyyseissä arvioitiin varmistettuja COVID-19-tapauksia, jotka todettiin vähintään 7 vuorokautta tehosteannoksen saamisen jälkeen tiedonkeruun määräpäivään, 5. lokakuuta 2021, mennessä, jolloin tehosteannoksen jälkeisen seuranta-ajan mediaani oli 2,5 kuukautta. Tehosteannos annettiin 5–13 kuukautta (mediaani 11 kuukautta) toisen annoksen jälkeen. Perussarjan jälkeen annetun Comirnaty-tehosteannoksen tehoa arvioitiin suhteessa lumetehosteryhmään, jossa tutkittavat olivat saaneet vain perussarjaan kuuluvat annokset.

Taulukossa 8 esitetään tiedot rokotteen suhteellisesta tehosta vähintään 16-vuotiailla osallistujilla, joilla ei ollut todisteita aikaisemmasta SARS-CoV-2-infektiosta. Rokotteen suhteellinen teho osallistujilla, joilla joko oli tai ei ollut todisteita aikaisemmasta SARS-CoV-2-infektiosta, oli 94,6 % (95 %:n luottamusväli: 88,5–97,9 %), mikä vastasi niistä osallistujista saatuja tietoja, joilla ei ollut todisteita aikaisemmasta infektiosta. Vähintään 7 vuorokauden kuluttua tehosteannoksesta havaittuja ensisijaisia COVID-19-tapauksia esiintyi Comirnaty-ryhmässä 7 kpl ja lumeryhmässä 124 kpl.

**Taulukko 8. Rokotteen teho – COVID-19:n ilmeneminen vähintään 7 vuorokautta tehosteannoksen jälkeen – vähintään 16-vuotiaat osallistujat, joilla ei ollut todisteita infektiosta – arvioitavissa olea tehopopulaatio**

COVID-19:n ilmeneminen vähintään 7 vuorokautta tehosteannoksen jälkeen osallistujilla, joilla ei ollut todisteita aiemmasta SARS-CoV-2-infektiosta*			
	Comirnaty N <sup>a</sup> =4 695 tapausta n <sup>1b</sup> Seuranta-aika <sup>c</sup> (n <sup>2d</sup> )	Lumerokote N <sup>a</sup> =4 671 tapausta n <sup>1b</sup> Seuranta-aika <sup>c</sup> (n <sup>2d</sup> )	Rokotteen suhteellinen teho <sup>e</sup> % (95 %:n CI <sup>f</sup> )
COVID-19:n ilmeneminen vähintään 7 vrk tehosteannoksen jälkeen	6 0,823 (4 659)	123 0,792 (4 614)	95,3 (89,5; 98,3)

Huomautus: Vahvistetut tapaukset määritettiin käänteistranskriptiopolymeraasiketjureaktiolla (RT-PCR) ja vähintään yhdellä COVID-19:ään viittaavalla oireella (oireita olivat kuume, uusi tai voimistunut yskä, uusi tai lisääntynyt hengenahdistus, vilunväristykset, uusi tai lisääntynyt lihaskipu, uusi maku- tai hajuaistin häviäminen, kurkkukipu, ripuli, oksentelu).

\* Analyysiin sisällytettiin osallistujia, joilla ei ollut serologisia tai virologisia todisteita (ennen kuin viimeisestä annoksesta oli kulunut 7 vuorokautta) aiemmasta SARS-CoV-2-infektiosta (eli negatiivinen N-proteiiniin sitoutuva vasta-aine [seerumi] käynnillä 1, eikä NAAT-testissä (nenänielunäyte) todettua SARS-CoV-2-infektiota käynnillä 1), ja jotka saivat negatiivisen tuloksen NAAT-testistä (nenänielunäyte) kaikilla aikataulun ulkopuolisilla käynneillä, jotka järjestettiin ennen kuin tehosteannoksesta oli kulunut

---

7 vuorokautta.

- a.  $N$  = Osallistujien lukumäärä ryhmässä.
- b.  $n_1$  = Päätetapahtuman määritelmän saavuttaneiden osallistujien lukumäärä.
- c. Kokonaisseuranta-aika 1 000 henkilövuotena kyseisen päätetapahtuman suhteen kaikilla osallistujilla, joilla oli mahdollisuus saavuttaa päätetapahtuma. COVID-19-tapausten keräysjakso alkoi 7 vuorokauden kuluttua tehosteannoksen saamisesta ja päättyi seurantajakson loppuun.
- d.  $n_2$  = Osallistujien määrä, joilla oli mahdollisuus saavuttaa päätetapahtuma.
- e. Rokotteen suhteellisen tehon kaksisuuntainen luottamusväli (CI) määritettiin Clopper-Pearsonin menetelmällä ja on mukautettu seuranta-aikaan.

*Tehosteannoksen immunogeenisuus, kun perussarja on annettu jollakin toisella myyntiluvallisella COVID-19-rokotteella*

Comirnaty-tehosteannoksen (30 mikrogrammaa) tehoa henkilöillä, jotka olivat saaneet perussarjan jollakin toisella myyntiluvallisella COVID-19-rokotteella (heterologinen tehosteannos), pääteltiin Yhdysvalloissa toteutetun National Institutes of Healthin (NIH) itsenäisen faasin 1/2 avoimen tutkimuksen (NCT04889209) perusteella. Kyseisessä tutkimuksessa aikuiset (ikä 19–80 vuotta), jotka olivat saaneet Modernan 100 mikrogrammaa kahden rokotteen perussarjan ( $N = 51$ , keski-ikä  $54 \pm 17$ ), Janssenin kerta-annoksen ( $N = 53$ , keski-ikä  $48 \pm 14$ ) tai Comirnatyn 30 mikrogrammaa kahden rokotteen perussarjan ( $N = 50$ , keski-ikä  $50 \pm 18$ ) vähintään 12 viikkoa ennen kirjautumista ja joilla ei ollut ilmoitettu aiempia SARS-CoV-2-infektiota, saivat Comirnaty-tehosteannoksen (30 mikrogrammaa). Comirnaty-tehoste tuotti neutraloivien titterien geometristen keskiarvojen suhteen (GMR) 36- (Janssen), 12- (Moderna) ja 20- (Comirnaty) -kertaisen nousun suhteessa ensimmäiseen annokseen.

Heterologista Comirnaty-tehostetta arvioitiin lisäksi CoV-BOOST-tutkimuksessa (EudraCT 2021-002175-19), joka oli kolmatta COVID-19-tehosteannosta koskeva satunnaistettu, kontrolloitu faasin 2 monikeskustutkimus. Tutkimukseen osallistui 107 aikuista (keski-ikä 71 vuotta, kvartiiliväli 54–77 vuotta), jotka satunnaistettiin vähintään 70 päivää sen jälkeen, kun he olivat saaneet 2 annosta AstraZenecan COVID-19-rokotetta. AstraZenecan COVID-19-perussarjan jälkeen pseudoviruksen (villityyppi) neutraloivien vasta-ainetitterien (NT50) geometristen keskiarvojen suhde (GMR) kasvoi 21,6-kertaiseksi heterologisella Comirnaty-tehosteella ( $N = 95$ ).

*Immunogeenisuus yli 55-vuotiailla tutkittavilla – Comirnaty-tehosteannoksen (neljäs annos) (30 mikrogrammaa) jälkeen*

Tutkimuksen 4 alaryhmän välialalyysissä (alatutkimus E) 305 yli 55-vuotiasta tutkittavaa, jotka olivat aiemmin saaneet kolme Comirnaty-annosta, saivat tehosteannoksen (neljännen annoksen) Comirnaty-valmistetta (30 mikrogrammaa) 5-12 kuukautta kolmannen annoksen jälkeen. Alaryhmän immunogeenisuustiedot esitetään taulukossa 7.

*Immunogeenisuus tutkittavilla 18-vuotiaista enintään 55-vuotiaisiin – Comirnaty-tehosteannoksen (neljäs annos) (30 mikrogrammaa) jälkeen*

Alatutkimuksessa D [tutkimuksen 2 (faasi 3) ja tutkimuksen 4 (faasi 3) alaryhmä] 325 tutkittavaa 18-vuotiaista enintään 55-vuotiaisiin, jotka olivat saaneet kolme Comirnaty-annosta, saivat Comirnaty-tehosteannoksen (neljännen annoksen) (30 mikrogrammaa) 90-180 vuorokautta kolmannen annoksen jälkeen. Alaryhmän immunogeenisuustiedot esitetään taulukossa 9.

**Taulukko 9. Yhteenvedo tutkimuksen C4591031 alatutkimuksen D (kohortti 2, koko laajennettu potilasjoukko) ja alatutkimuksen E (laajennettu kohortti, immunogeenisuuden alaryhmä) immunogeenisuustiedoista tutkittavilta, jotka saivat 30 mikrogramman Comirnaty-tehosteannoksen (neljännen annoksen) – osallistujat, joilla ei ollut todisteita infektiosta enintään 1 kuukausi tehosteannoksen jälkeen – arvioitavissa oleva immunogeenisuuspopulaatio**

	<b>Annos/ näytteenoton aikapiste<sup>a</sup></b>	<b>Alatutkimus D (ikä 18 – ≤ 55 vuotta) Comirnaty 30 mikrogrammaa</b>		<b>Alatutkimus E (ikä &gt; 55 vuotta) Comirnaty 30 mikrogrammaa</b>	
<b>GMT</b>		<b>N<sup>b</sup></b>	<b>GMT (95 %:n CI<sup>d</sup>)</b>	<b>N<sup>b</sup></b>	<b>GMT (95 %:n CI<sup>d</sup>)</b>
SARS-CoV-2 neutralointimääritys – Omicron BA.1 – NT50 (titteri)	1/ennen rokotusta	226	315,0 (269,0; 368,9)	167	67,5 (52,9; 86,3)
	1/1 kuukausi	228	1 063,2 (935,8; 1 207,9)	163	455,8 (365,9; 567,6)
SARS-CoV-2 neutralointimääritys – referenssikanta – NT50 (titteri)	1/ennen rokotusta	226	3 999,0 (3 529,5; 4 531,0)	179	1 389,1 (1 142,1; 1 689,5)
	1/1 kuukausi	227	12 009,9 (10 744,3; 13 424,6)	182	5 998,1 (5 223,6; 6 887,4)
<b>Serovasteprosentti 1 kuukausi 4. annoksen jälkeen</b>		<b>N<sup>c</sup></b>	<b>n<sup>e</sup> (%) (95 %:n CI<sup>f</sup>)</b>	<b>N<sup>c</sup></b>	<b>n<sup>e</sup> (%) (95 %:n CI<sup>f</sup>)</b>
SARS-CoV-2 neutralointimääritys – Omicron BA.1 – NT50 (titteri)	1/1 kuukausi	226	91 (40,3 %) (33,8; 47,0)	149	85 (57,0 %) (48,7; 65,1)
SARS-CoV-2 neutralointimääritys – referenssikanta – NT50 (titteri)	1/1 kuukausi	225	76 (33,8 %) (27,6; 40,4)	179	88 (49,2 %) (41,6; 56,7)

Lyhenteet: CI = luottamusväli; GMT = geometrinen keskititteri; LLOQ = alempi määrittämiss raja; N-proteiiniin sitoutuva = SARS-CoV-2-nukleoproteiiniin sitoutuva; NAAT = nukleiinihappojen amplifikaatiotesti; NT50 = 50 % neutraloiva titteri; SARS-CoV-2 = koronavirus 2:n aiheuttama vaikea akuutti hengitystieoireyhtymä.

Huomautus: Mediaaniaika Comirnaty-valmisteeseen [30 mikrogrammaa] 3. annoksesta 4. annokseen on 4,0 kuukautta alatutkimuksen D kohortissa 2 ja 6,3 kuukautta alatutkimuksen E laajennetussa kohortissa.

Huomautus: Alatutkimuksen D koko laajennettu potilasjoukko = kohortti 2 valvontaryhmää (sentinel group) lukuun ottamatta; Alatutkimuksen E immunogeenisuuden alaryhmä = rokoteryhmän laajennetusta kohortista satunnaisesti valitut 230 osallistujaa.

Huomautus: Analyysiin sisällytettiin osallistujat, joilla ei ollut serologisia tai virologisia todisteita (ennen 1 kuukausi rokotteen jälkeen otettua verinäytettä) aiemmasta SARS-CoV-2-infektiosta (eli negatiivinen N-proteiiniin sitoutuva vasta-aine [seerumi] tutkimusrokotekäynnillä ja 1 kuukausi rokotteen antamisen jälkeen, eikä NAAT-testistä [nenänielunäyte] todettua infektiota tutkimusrokotekäynnillä ja kaikilla aikataulun ulkopuolisilla käynneillä, jotka järjestettiin ennen 1 kuukausi rokotteen jälkeen otettavaa verinäytettä) ja jotka eivät olleet sairastaneet COVID-19:ää.

Huomautus: Serovaste määriteltiin  $\geq 4$ -kertaistumiseksi lähtötilanteesta (ennen tutkimusrokotusta). Jos arvo oli lähtötilanteessa alle LLOQ:n, serovasteena pidettiin rokotuksen jälkeisen määrittelyn tulosta  $\geq 4 \times$  LLOQ.

- Tutkimussuunnitelmassa määritelty ajankohta verinäytteen ottamiselle.
- $n$  = Osallistujien lukumäärä, joilta oli saatavilla päteviä ja varmoja määrittelytuloksia valituille määrittelyille annettuna ajankohtana.
- $n$  = Osallistujien lukumäärä, joilta oli saatavilla päteviä ja varmoja määrittelytuloksia valituille määrittelyille sekä rokotusta edeltävässä aikapisteessä että annettuna ajankohtana.
- GMT-arvot ja kaksisuuntaiset 95 %:n luottamusvälit laskettiin korottamalla potenssiin titterien logaritmikeskisarvot ja vastaavat luottamusvälit (perustuu Studentin t-jakaumaan). LLOQ:n alapuolelle jäävien määrittelytulosten arvoksi määritettiin  $0,5 \times$  LLOQ.
- Niiden osallistujien lukumäärä, joilla todettiin kyseisessä määrittelyssä serovaste tietyn näytteenottoajankohdan kohdalla.
- Eksakti kaksisuuntainen luottamusväli, joka perustuu Clopper-Pearsonin menetelmään.

### Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Comirnaty-valmisteen käytöstä COVID-19:n estämisessä kaikissa pediatrisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

## **5.2 Farmakokinetiikka**

Ei oleellinen.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten ei-kliiniset tiedot eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

### Yleinen toksisuus

Kun rotille annettiin Comirnaty-rokote lihakseen (3 täyttä ihmisille tarkoitettua annosta kerran viikossa, mikä johti suhteellisesti korkeampiin tasoihin rotilla painoeron vuoksi), niillä ilmeni injektiokohdan turvotusta ja punoitusta sekä valkosolumäärän nousua (mukaan lukien basofiilit ja eosinofiilit), mikä viittaa tulehdusvasteeseen sekä portaali alueen hepatosyyttien vakuolisoitumiseen ilman todisteita maksavauriosta. Kaikki muutokset olivat palautuvia.

### Genotoksisuus/karsinogeenisuus

Genotoksisuus- tai karsinogeenisuustutkimuksia ei tehty. Rokotteen komponenttien (lipidit ja mRNA) ei odoteta olevan genotoksisesti potentteja.

### Lisääntymistoksisuus

Lisääntymis- ja kehitystoksisuutta tutkittiin rotilla yhdistetyssä hedelmällisyys- ja kehitystoksisuustutkimuksessa, jossa naarasrotat saivat lihakseen Comirnaty-rokotteen ennen parittelua ja tiineyden aikana (4 täyttä ihmisille tarkoitettua annosta, mikä johti suhteessa korkeampiin tasoihin rotissa painoeron vuoksi, aina parittelua edeltävästä päivästä 21 tiineyden päivään 20 asti). SARS-CoV-2:n neutraloiva vasta-ainevaste näkyi emorotissa alkaen ajasta ennen parittelua tutkimuksen päättymiseen eli synnytyksen jälkeiseen päivään 21 asti sekä sikiöissä ja poikasissa. Rokotteeseen liittyviä vaikutuksia naaraan hedelmällisyyteen, raskauteen tai alkion, sikiön tai poikasen kehittymiseen ei ollut. Tietoja Comirnaty-rokotteen istukkaan siirtymisestä tai erittymisestä ihmisen rintamaitoon ei ole saatavilla.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

((4-hydroksibutylyli)atsanediyyli)di(heksaani-6,1-diiyyli)di(2-heksyylidekanoaatti) (ALC-0315)

2-[(polyetyleeniglykoli)-2000]-N,N-ditetradekyyliasetamidi (ALC-0159)

1,2-distearoyyli-sn-glysero-3-fosfokoliini (DSPC)

Kolesteroli

Trometamoli

Trometamolihydrokloridi

Sakkarooosi

Injektionesteisiin käytettävä vesi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

### 6.3 Kesto aika

#### Avaamaton injektiopullo:

##### Pakastettu injektiopullo

18 kuukautta säilytettynä lämpötilassa  $-90...-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

Rokote vastaanotetaan pakastettuna lämpötilassa  $-90...-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Pakastettuja rokotteita voi säilyttää joko lämpötilassa  $-90...-60\text{ }^{\circ}\text{C}$  tai  $2-8\text{ }^{\circ}\text{C}$  vastaanottamisen jälkeen.

#### *Kerta-annosinjektiopullot*

Kun rokotetta säilytetään pakastettuna lämpötilassa  $-90...-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 10 kerta-annosinjektiopulloa sisältävä rokotepakkaus voidaan sulattaa lämpötilassa  $2-8\text{ }^{\circ}\text{C}$  kahdessa tunnissa tai yksittäiset injektiopullot voidaan sulattaa huoneenlämmössä (enintään  $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) 30 minuutissa.

#### *Moniannosinjektiopullot*

Kun rokotetta säilytetään pakastettuna lämpötilassa  $-90...-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 10 moniannosinjektiopulloa sisältävä rokotepakkaus voidaan sulattaa lämpötilassa  $2-8\text{ }^{\circ}\text{C}$  kuudessa tunnissa tai yksittäiset injektiopullot voidaan sulattaa huoneenlämmössä (enintään  $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) 30 minuutissa.

#### Sulatettu injektiopullo

10 viikkoa, kun säilytetään ja kuljetetaan lämpötilassa  $2-8\text{ }^{\circ}\text{C}$  18 kuukauden kestoajan sisällä.

- Kun rokotetta siirretään säilytettäväksi lämpötilassa  $2-8\text{ }^{\circ}\text{C}$ , päivitetty viimeinen käyttöpäivä on kirjoitettava ulkopakkaukseen ja rokotetta käytettävä tai hävitettävä tähän päivitettyyn viimeiseen käyttöpäivään mennessä. Alkuperäinen viimeinen käyttöpäivä on yliviivattava.
- Jos rokotetta vastaanotetaan lämpötilassa  $2-8\text{ }^{\circ}\text{C}$ , se on säilytettävä lämpötilassa  $2-8\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Ulkopakkaukseen on oltava päivitetty viimeinen käyttöpäivä, jonka tulee olla jääkaapissa säilyttämisen viimeinen käyttöpäivä, ja alkuperäisen viimeisen käyttöpäivän on oltava yliviivattu.

Ennen käyttöä avaamattomia injektiopulloja voi säilyttää enintään 12 tuntia lämpötilassa  $8-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Sulatettuja injektiopulloja voi käsitellä huoneenvalossa.

#### **Sulatuksen jälkeen rokotetta ei saa pakastaa uudelleen.**

#### Lämpötilapoikkeaman käsittely jääkaapissa säilyttämisen aikana

- Säilyvyystiedot osoittavat, että avaamaton injektiopullo säilyy stabiilina enintään 10 viikkoa säilytettäessä lämpötilassa  $-2...2\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 10 viikon ( $2-8\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) säilytysjakson aikana.
- Säilyvyystiedot osoittavat, että injektiopulloa voidaan säilyttää enintään 24 tuntia lämpötilassa  $8...30\text{ }^{\circ}\text{C}$ , sisältäen enintään 12 tuntia ensimmäisen annoksen ottamisen jälkeen.

Nämä tiedot on tarkoitettu ohjeeksi terveydenhuollon ammattilaisille ainoastaan ohimenevän lämpötilapoikkeaman tapauksessa.

#### Avattu injektiopullo

Kemiallisen ja fysikaalisen käytönaikaisen säilyvyyden on osoitettu olevan 12 tuntia lämpötilassa  $2-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ , mukaan lukien enintään 6 tunnin pituinen kuljetusaika. Mikrobiologiselta kannalta valmiste on käytettävä välittömästi, ellei avausmenetelmä sulje pois mikrobikontaminaation mahdollisuutta. Jos sitä ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

### 6.4 Säilytys

Säilytä pakastettuna lämpötilassa  $-90...-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Säilytyksen aikana on minimoitava altistus valaistukselle ja vältettävä altistusta suoralle auringonvalolle ja ultraviolettivalolle.



Sulatettamisen ja ensimmäisen avauksen jälkeinen lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

## 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Comirnaty Omicron XBB.1.5 -dispersio toimitetaan 2 ml:n läpinäkyvässä injektiopullossa (tyypin I lasia), jossa on tulppa (synteettistä bromobutyylikumia) ja muovinen harmaa napsautuskorkki sekä alumiinitiviste.

Yksi kerta-annosinjektiopullo sisältää yhden 0,3 ml:n annoksen, katso kohdat 4.2 ja 6.6.

Yksi moniannosinjektiopullo (2,25 ml) sisältää kuusi 0,3 ml:n annosta, ks. kohdat 4.2 ja 6.6.

Kerta-annosinjektiopullon pakkauskoko: 10 injektiopulloa.

Moniannosinjektiopullon pakkauskoot: 10 injektiopulloa tai 195 injektiopulloa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

### Käsittelyohjeet ennen käyttöä

Terveystieteiden ammattilaisen on valmistettava Comirnaty Omicron XBB.1.5 aseptisellä tekniikalla, jotta valmistetun dispersion steriiliys voidaan varmistaa.

- **Tarkista**, että injektiopullossa on **muovinen harmaa korkki** ja että valmisteen nimi on **Comirnaty Omicron XBB.1.5 (30 mikrogrammaa)/annos injektioneste, dispersio** (12 vuotta täyttäneet ja sitä vanhemmat).
- Jos injektiopullossa on toisen valmisteen nimi etiketissä, katso kyseisen valmistemuodon valmisteyhteenvetoa.
- Jos injektiopullo säilytetään pakastettuna, sisältö on sulatettava ennen käyttöä. Pakastetut injektiopullot on siirrettävä sulamaan tilaan, jonka lämpötila on 2–8 °C. Injektiopullojen on oltava kokonaan sulaneita ennen käyttöä.
  - Kerta-annosinjektiopullot: 10 kerta-annosinjektiopulloa sisältävän pakkauksen sulamiseen voi kulua 2 tuntia.
  - Moniannosinjektiopullot: 10 moniannosinjektiopulloa sisältävän pakkauksen sulamiseen voi kulua 6 tuntia.
- Kun injektiopullot siirretään säilytykseen lämpötilaan 2–8 °C, pahvikotelon viimeinen käyttöpäivä on päivitettävä.
- Avaamattomat injektiopullot voidaan **säilyttää enintään 10 viikon ajan lämpötilassa 2–8 °C**, jos pakkaukseen painettu viimeinen käyttöpäivämäärä (EXP) ei ylitä.
- Yksittäisiä pakastettuja injektiopulloja voi vaihtoehtoisesti sulattaa 30 minuutin ajan enintään 30 °C:n lämpötilassa.
- Ennen käyttöä avaamatonta injektiopulloa voidaan säilyttää korkeintaan 12 tuntia enintään 30 °C:n lämpötilassa. Sulatettuja injektiopulloja voi käsitellä huoneenvalossa.

### 0,3 ml:n annosten valmisteleminen

- Sekoita kääntelemällä varovasti ylösalaisin 10 kertaa ennen käyttöä. Ei saa ravistaa.
- Ennen sekoitusta sulatettu dispersio voi sisältää valkoisia tai vaaleita läpinäkymättömiä hajanaisia hiukkasia.
- Sekoittamisen jälkeen rokotteen pitäisi olla vaaleaa dispersiota, jossa ei näy hiukkasia. Älä käytä rokotetta, jos siinä näkyy hiukkasia tai värimuutoksia.
- Tarkista, onko kyseessä kerta- vai moniannosinjektiopullo, ja noudata soveltuvia alla olevia ohjeita:
  - Kerta-annosinjektiopullot
    - Vedä yksi 0,3 ml:n annos rokotetta.
    - Hävitä injektiopullo ja mahdollinen yli jäänyt määrä.
  - Moniannosinjektiopullot
    - Yksi moniannosinjektiopullo sisältää kuusi 0,3 ml:n annosta.

- Puhdista injektiopullon tulppa kertakäyttöisellä antiseptisellä vanulapulla noudattaen aseptista tekniikkaa.
- Vedä ruiskuun 0,3 ml Comirnaty Omicron XBB.1.5 -valmistetta.

Jotta yhdestä injektiopullosta saataisiin vedettyä kuusi annosta, on käytettävä **pienen kuolleeseen tilavuuden ruisku ja/tai neuloja**. Ruisku- ja neulayhdistelmän kuollut tilavuus ei saa olla yli 35 mikrolitraa. Jos käytetään vakioruiskuja ja -neuloja, liuosta ei ehkä ole riittävästi, jotta yhdestä injektiopullosta voitaisiin vetää kuudes annos.

- Jokaisessa annoksessa on oltava 0,3 ml rokotetta.
- Jos injektiopullossa jäljellä olevasta määrästä ei voida saada täyttä 0,3 ml:n annosta, hävitä injektiopullo ja mahdollinen yli jäänyt määrä.
- Kirjaa asianomainen päivämäärä/kellonaika injektiopulloon. Hävitä käyttämätön rokote 12 tunnin sisällä ensimmäisen annoksen ottamisesta.

#### Hävittäminen

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## 7. MYYNTILUVAN HALTIJA

BioNTech Manufacturing GmbH  
An der Goldgrube 12  
55131 Mainz  
Saksa  
Puhelin: +49 6131 9084-0  
Faksi: +49 6131 9084-2121  
service@biontech.de

## 8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

### Kerta-annosinjektiopullot

EU/1/20/1528/018

### Moniannosinjektiopullot

EU/1/20/1528/019

EU/1/20/1528/020

## 9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 21. joulukuuta 2020

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 10. lokakuuta 2022

## 10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mikrogrammaa/annos injektiokonsentraatti, dispersiota varten COVID-19-mRNA-rokote

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Tämä on moniannosinjektiopullo, jossa on oranssi korkki, ja jonka sisältö on laimennettava ennen käyttöä.

Yksi injektiopullo (1,3 ml) sisältää kymmenen 0,2 ml:n annosta laimennuksen jälkeen, ks. kohdat 4.2 ja 6.6.

Yksi annos (0,2 ml) sisältää 10 mikrogrammaa rakstotsinameraania, COVID-19-mRNA-rokotetta (nukleosidimuokattu, pakattuna lipidinanopartikkeleihin).

Rakstotsinameraani on yksijuosteinen lähetti-RNA (mRNA), jossa on päätelty 5'-pää. Lähetti-RNA on tuotettu käyttämällä solutonta *in vitro* -transkriptiota vastaavista DNA-templaateista, jotka koodaavat SARS-CoV-2-viruksen (Omicron XBB.1.5) piikkiproteiinia (S).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokonsentraatti, dispersiota varten (steriili konsentraatti).  
Rokote on valkoinen tai vaalea pakastettu dispersio (pH: 6,9–7,9).

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mikrogrammaa/annos injektiokonsentraatti, dispersiota varten, on tarkoitettu 5–11-vuotiaiden lasten aktiiviseen immunisaatioon SARS-CoV-2-viruksen aiheuttamaa COVID-19:ää vastaan.

Tätä rokotetta on käytettävä viranomaisten suositusten mukaisesti.

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

#### 5–11-vuotiaat (5-vuotiaista alle 12-vuotiaisiin) lapset

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mikrogrammaa/annos injektoidaan laimentamisen jälkeen lihakseen yksittäisenä 0,2 ml:n annoksena 5–11-vuotiaille lapsille aikaisemmasta COVID-19-rokotusstatuksesta riippumatta (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Jos henkilö on aikaisemmin saanut COVID-19-rokotuksen, Comirnaty Omicron XBB.1.5 annetaan vähintään 3 kuukautta viimeisimmän COVID-19-rokotuksen jälkeen.

### Vaikeasti immuunipuutteiset, vähintään 5-vuotiaat henkilöt

Vaikeasti immuunipuutteisille henkilöille voidaan antaa lisäannoksia kansallisten suositusten mukaisesti (ks. kohta 4.4).

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mikrogrammaa/annos -rokotetta saa käyttää ainoastaan 5–11-vuotiaille lapsille.

### Pediatriset potilaat

Valmisteesta on olemassa pediatria-annosmuotoja, jotka on tarkoitettu 6 kuukauden – 4 vuoden ikäisille lapsille ja imeväisille. Katso lisätietoja muiden annosmuotojen valmisteyhteenvedosta.

Rokotteen turvallisuutta ja tehoa alle 6 kuukauden ikäisten imeväisten hoidossa ei ole vielä varmistettu.

### Antotapa

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mikrogrammaa/annos injektiokonsentraatti, dispersiota varten, annetaan lihakseen laimennuksen jälkeen (ks. kohta 6.6).

Comirnaty Omicron XBB.1.5 -injektiopullot sisältävät laimennuksen jälkeen kymmenen 0,2 ml:n annosta rokotetta. Jotta yhdestä injektiopullosta saataisiin vedettyä 10 annosta, on käytettävä pienen kuolleen tilavuuden ruiskuja ja/tai neuloja. Ruisku- ja neulayhdistelmän kuollut tilavuus ei saa olla yli 35 mikrolitraa. Jos käytetään vakioruiskuja ja -neuloja, liuosta ei ehkä ole riittävästi, jotta yhdestä injektiopullosta voitaisiin vetää kymmenes annos. Ruiskun ja neulan tyypistä riippumatta:

- jokaisessa annoksessa on oltava 0,2 ml rokotetta
- jos injektiopullossa jäljellä olevasta määrästä ei voida saada täyttä 0,2 ml:n annosta, hävitä injektiopullo ja mahdollinen yli jäänyt määrä
- älä yhdistä eri injektiopulloista yli jäänyttä rokotetta keskenään.

Suosittelun antokohta on hartialihaks.

Rokotetta ei saa pistää verisuoneeseen (i.v.), subkutaanisti (ihon alle) eikä intradermaalisti (ihonsisäisesti).

Rokotetta ei saa sekoittaa samassa ruiskussa muiden rokotteiden tai lääkevalmisteiden kanssa.

Ks. kohdasta 4.4 tehtävät varotoimet ennen rokotteen antamista.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet rokotteen sulattamisesta, käsittelemisestä ja hävittämisestä.

## **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

## **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

### Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyys parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

### Yleisiä suosituksia

#### Yliherkkyys ja anafylaksia

Anafylaksiatapauksia on raportoitu. Asianmukainen hoito ja valvonta on aina oltava saatavilla anafylaktisen reaktion varalta rokotteen antamisen jälkeen.

Huolellista tarkkailua vähintään 15 minuutin ajan suositellaan rokottamisen jälkeen. Henkilöille, jotka ovat saaneet anafylaktisen reaktion aikaisemmasta Comirnaty-annoksesta, ei pidä antaa uutta rokoteannosta.

#### Sydänlihastulehdus ja sydänpussitulehdus

Riski sydänlihastulehdukseen ja sydänpussitulehdukseen Comirnaty-rokotuksen jälkeen on suurentunut. Nämä sairaudet voivat kehittyä jo muutaman päivän kuluessa rokotuksesta, ja niitä on ilmennyt pääasiassa 14 vuorokauden kuluessa. Niitä on havaittu useimmiten toisen rokotuksen jälkeen, ja yleisimmin nuorilla miehillä (ks. kohta 4.8). Saatavissa olevat tiedot osoittavat, että useimmat potilaat toipuvat. Joissakin tapauksissa tarvittiin tehohoitoa, ja kuolemaan johtaneita tapauksia on todettu.

Terveydenhuollon ammattilaisten on seurattava rokotettuja valppaasti sydänlihastulehduksen ja sydänpussitulehduksen merkkien ja oireiden varalta. Rokotettuja (vanhempineen ja huoltajineen) on kehotettava hakeutumaan välittömästi lääkäriin, jos heille kehittyy sydänlihastulehdukseen tai sydänpussitulehdukseen viittaavia oireita, kuten (äkillistä ja jatkuvaa) rintakipua, hengenahdistusta tai sydämentykytystä rokotuksen jälkeen.

Terveydenhuollon ammattilaisten on perehdyttävä ohjeisiin ja/tai kysyttävä neuvoa asiantuntijoilta sairauden diagnosoimista ja hoitamista varten.

#### Ahdistukseen liittyvät reaktiot

Ahdistukseen liittyviä reaktioita, kuten vasovagaalisia reaktioita (synkopee), hyperventilaatiota tai stressiin liittyviä reaktioita (esim. huimaus, sydämentykytys, sykkeen kiihtyminen, verenpaineen muutokset, parestesia, hypestesia ja hikoilu), voi ilmetä itse rokotustoimenpiteen yhteydessä. Stressiin liittyvät reaktiot ovat tilapäisiä ja korjaantuvat itsestään. Rokotettavia tulee kehottaa kertomaan mahdollisista oireista rokottajalle, jotta ne voidaan arvioida. On tärkeää, että on varauduttu estämään pyörtymisen aiheuttamat loukkaantumiset.

#### Samanaikainen sairaus

Rokotteen antamista on lykättävä, jos rokotettavalla on akuutti vaikea kuumesairaus tai akuutti infektio. Lievä infektio ja/tai matala kuume eivät ole syy viivästyttää rokottamista.

#### Trombosytopenia ja hyytymishäiriöt

Kuten muutkin lihakseen annettavat injektiot, rokote on annettava varoen henkilöille, jotka saavat antikoagulanttihoitoa tai joilla on trombosytopenia tai muu hyytymishäiriö (kuten hemofilia), koska näillä henkilöillä voi ilmetä verenvuotoa tai mustelmia lihaksensisäisen pistoksen jälkeen.

#### Immuunipuutteiset henkilöt

Rokotteen tehoa ja turvallisuutta ei ole arvioitu immuunipuutteisilla henkilöillä, kuten immunosuppressiohoitoa saavilla. Comirnaty Omicron XBB.1.5 -rokotteen teho voi olla heikompi immuunipuutteisilla yksilöillä.

#### Suojan kesto

Rokotteen aikaansaaman suojan kestoa ei tunneta, koska sitä vielä määritetään meneillään olevissa kliinisissä tutkimuksissa.

#### Rokotteen tehon rajoitukset

Kuten kaikkien rokotteiden kohdalla, Comirnaty Omicron XBB.1.5 -rokote ei ehkä suojaa kaikkia rokotteen saajia. Rokotetut eivät ehkä ole täysin suojattuja ennen kuin 7 vuorokautta rokotuksen jälkeen.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Samanaikaista Comirnaty Omicron XBB.1.5 -rokotteen antoa muiden rokotteiden kanssa ei ole tutkittu.

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Raskaus

Tietoja Comirnaty Omicron XBB.1.5 -rokotteen käytöstä raskauden aikana ei ole vielä saatavilla.

Suuri määrä havainnointitietoa naisista, jotka saivat ensimmäisen käyttöön hyväksytyyn Comirnaty-rokotteen raskauden toisella tai kolmannella raskauskolmanneksella, ei ole kuitenkaan osoittanut raskauden lopputuloksiin liittyvien haitallisten vaikutusten lisääntymistä. Vaikka tiedot raskaustuloksista ensimmäisen kolmanneksen aikana saadun rokotuksen jälkeen ovat niukkoja, suurentunutta keskenmenoriskiä ei ole havaittu. Eläinkokeet eivät osoita suoria tai epäsuoria haitallisia vaikutuksia raskauteen, alkio-/sikiökehitykseen, synnytykseen tai syntymänjälkeisen kehitykseen (ks. kohta 5.3). Muita rokotevariantteja koskevan saatavilla olevan tiedon perusteella Comirnaty Omicron XBB.1.5 -rokotetta voi käyttää raskauden aikana.

##### Imetys

Tietoja Comirnaty Omicron XBB.1.5 -rokotteen käytöstä imetyksen aikana ei ole vielä saatavilla.

Ei ole kuitenkaan odotettavissa vaikutuksia vastasyntyneisiin tai imeväisiin, sillä rokotteen systeeminen altistus rintaruokkivalle naiselle on merkityksetön. Havainnointitiedot ensimmäisen käyttöön hyväksytyyn Comirnaty-rokotuksen saamisen jälkeen imettäneistä naisista eivät ole osoittaneet vastasyntyneisiin/imeväisiin kohdistuvaa haittavaikutusten riskiä. Comirnaty Omicron XBB.1.5 -rokotetta voi käyttää rintaruokinnan aikana.

##### Hedelmällisyys

Eläinkokeet eivät osoita suoraa tai epäsuoraa haitallista vaikutusta lisääntymistoksisuuden osalta (ks. kohta 5.3).

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Comirnaty Omicron XBB.1.5 -valmisteella ei ole haitallista vaikutusta tai on vain vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Jotkin kohdassa 4.8 mainituista vaikutuksista voivat kuitenkin väliaikaisesti vaikuttaa ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

##### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Comirnaty Omicron XBB.1.5 -valmisteen turvallisuus pääteltiin aiempia Comirnaty-rokotteita koskevien turvallisuustietojen perusteella.

##### Comirnaty

*5–11-vuotiaat (5-vuotiaista alle 12-vuotiaisiin) lapset – 2 annoksen jälkeen*

Tutkimuksessa 3 yhteensä 3 109 5–11-vuotiaista lasta sai vähintään yhden ensimmäisen käyttöön hyväksytyyn Comirnaty 10 mikrogrammaa -rokoteannoksen ja yhteensä 1 538 5–11-vuotiaista lasta sai lumerokotteen. Tutkimuksen 3 analyysihetkellä, kun tiedonkeruun määräpäivä oli 20. toukokuuta 2022, yhteensä 2 206:ta (1 481 Comirnaty 10 mikrogrammaa -valmistetta saanutta ja 725 lumerokotteen saanutta) lasta oli seurattu vähintään 4 kuukautta toisen annoksen saamisen jälkeen lumelääkekontrolloidun sokkoutetun seurantajakson aikana. Tutkimukseen 3 kuuluva turvallisuuden arviointi on käynnissä.

Comirnaty-valmisteen yleinen turvallisuusprofiili 5–11-vuotiailla osallistujilla oli samankaltainen kuin vähintään 16-vuotiailla osallistujilla. Yleisimmät haittavaikutukset kaksi annosta saaneilla 5–11-vuotiailla lapsilla olivat injektiokohdan kipu (> 80 %), väsymys (> 50 %), päänsärky (> 30 %), injektiokohdan punoitus ja turvotus ( $\geq$  20 %), lihaskipu, vilunväristykset ja ripuli (> 10 %).

### *5–11-vuotiaat (5-vuotiaista alle 12-vuotiaisiin) lapset – tehosteannoksen jälkeen*

Tutkimuksen 3 alaryhmässä yhteensä 401 iältään 5–11-vuotiasta lasta sai Comirnaty 10 mikrog -tehosteannoksen vähintään 5 kuukautta (vaihteluväli 5–9 kuukautta) perussarjan saamisen jälkeen. Tutkimuksen 3 faasien 2/3 alaryhmän analyysi perustuu tiedonkeruun katkaisupäivään, 22. maaliskuuta 2022 mennessä kerättyihin tietoihin (seuranta-ajan mediaani 1,3 kuukautta).

Tehosteannoksen yleinen turvallisuusprofiili vastasi perussarjan jälkeen havaittua turvallisuusprofiilia. 5–11-vuotiaiden lasten yleisimmät haittavaikutukset olivat injektiokohdan kipu (> 70 %), väsymys (> 40 %), päänsärky (> 30 %), lihaskipu, vilunväristykset, injektiokohdan punoitus ja turvotus (> 10 %).

### *12–15-vuotiaat nuoret – 2 annoksen jälkeen*

Tutkimuksen 2 pitkän aikavälin turvallisuusseurannan analyysiin sisältyneistä nuorista 2 260 (1 131 Comirnaty -ryhmässä ja 1 129 lumeryhmässä) oli 12–15-vuotiaita. Näistä nuorista 1 559:ää (786:ta Comirnaty-ryhmässä ja 773:a lumeryhmässä) on seurattu vähintään 4 kuukauden ajan toisen annoksen jälkeen.

Comirnaty-valmisteen yleinen turvallisuusprofiili 12–15-vuotiailla nuorilla oli samankaltainen kuin vähintään 16-vuotiailla osallistujilla. 12–15-vuotiaiden, 2 annosta saaneiden nuorten yleisimpiä haittavaikutuksia olivat injektiokohdan kipu (> 90 %), väsymys ja päänsärky (> 70 %), lihaskipu ja vilunväristykset (> 40 %), nivelsärky ja kuume (> 20 %).

### *Vähintään 16-vuotiaat osallistajat – 2 annoksen jälkeen*

Tutkimuksessa 2 yhteensä 22 026 vähintään 16-vuotiasta koehenkilöä sai ainakin yhden Comirnaty 30 mikrogrammaa -annoksen ja yhteensä 22 021 vähintään 16-vuotiasta koehenkilöä sai lumerokotteen (mukaan lukien rokotusryhmän 138 ja lumerokoteryhmän 145 nuorta 16- ja 17-vuotiasta). Yhteensä 20 519 vähintään 16-vuotiasta koehenkilöä sai kaksi Comirnaty-annosta.

Tutkimuksen 2 analyysihetkellä, kun tiedonkeruun määräpäivä oli 13. maaliskuuta 2021 lumekontrolloidun sokkoutetun seurantajakson osalta ja tiedonkeruu päättyi viimeistään koehenkilöiden sokkoutuksen purkamispäivämäärään, yhteensä 25 651 (58,2 %) vähintään 16-vuotiasta koehenkilöä (13 031 Comirnaty-valmistetta saanutta ja 12 620 lumerokotteen saanutta) oli seurattu  $\geq$  4 kuukautta toisen annoksen jälkeen. Tässä arvioinnissa oli mukana yhteensä 15 111 henkilöä (7 704 Comirnaty-valmistetta saanutta ja 7 407 lumerokotteen saanutta), joiden ikä oli 16–55 vuotta, ja yhteensä 10 540 vähintään 56-vuotiasta (5 327 Comirnaty-valmistetta saanutta ja 5 213 lumerokotteen saanutta).

Vähintään 16-vuotiaiden, 2 annosta saaneiden henkilöiden yleisimpiä haittavaikutuksia olivat injektiokohdan kipu (> 80 %), väsymys (> 60 %), päänsärky (> 50 %), lihaskipu (> 40 %), vilunväristykset (> 30 %), nivelsärky (> 20 %), kuume ja injektiokohdan turvotus (> 10 %). Haittavaikutukset olivat yleensä voimakkuudeltaan lieviä tai keskivaikeita ja hävisivät muutaman päivän kuluessa rokottamisesta. Korkeampaan ikään liittyi hieman alhaisempi reaktogeenisuuden esiintymistiheys.

545 Comirnaty-rokotteen saaneen vähintään 16-vuotiaan tutkittavan, jotka olivat SARS-CoV-2-seropositiivisia lähtötilanteessa, turvallisuusprofiili oli samankaltainen kuin väestöllä yleisesti.

### *Vähintään 12-vuotiaat tutkittavat – tehosteannoksen jälkeen*

Tutkimuksen 2 vaiheeseen 2/3 osallistuneista 306:sta iältään 18–55-vuotiaasta aikuisesta koostunut alaryhmä, joka oli saanut alkuperäisen 2 annosta sisältävän Comirnaty-perussarjan, sai Comirnaty-tehosteannoksen noin 6 kuukautta (vaihteluväli 4,8–8,0 kuukautta) toisen annoksen jälkeen. Tehosteannoksen saaneiden osallistujien seuranta-ajan mediaani oli 8,3 kuukautta (vaihteluväli 1,1–8,5 kuukautta) ja 301 osallistujaa oli seurattu  $\geq$  6 kuukautta tehosteannoksen saamisesta tiedonkeruun määräpäivään saakka (22. marraskuuta 2021).

Tehosteannoksen yleinen turvallisuusprofiili oli samankaltainen kuin 2 annoksen jälkeen todettu turvallisuusprofiili. 18–55-vuotiaiden tutkittavien yleisimpiä haittavaikutuksia olivat injektiokohdan

kipu (> 80 %), väsymys (> 60 %), päänsärky (> 40 %), lihaskipu (> 30 %), vilunväristykset ja nivelsärky (> 20 %).

Tutkimuksessa 4, joka oli lumekontrolloitu tehostetutkimus, vähintään 16-vuotiaat tutkimuksesta 2 rekrytoituiden osallistujat saivat Comirnaty-tehosteannoksen (5 081 osallistujaa) tai lumerokotteen (5 044 osallistujaa) vähintään 6 kuukautta toisen Comirnaty-annoksen jälkeen. Tehosteannoksen saaneiden osallistujien seuranta-ajan mediaani sokkoutetussa lumelääkekontrolloidussa seurannassa oli 2,8 kuukautta (vaihteluväli 0,3–7,5 kuukautta) tehosteannoksen saamisesta tiedonkeruun määräpäivään saakka (8. helmikuuta 2022). Näistä 1 281 osallistujaa (895 Comirnaty-valmistetta saanutta ja 386 lumelääkettä saanutta) on seurattu  $\geq 4$  kuukautta Comirnaty-tehosteannoksen saamisen jälkeen. Comirnaty-valmisteseen liittyviä uusia haittavaikutuksia ei löydetty.

Tutkimuksen 2 vaiheeseen 2/3 osallistuneista 825:stä iältään 12–15-vuotiaasta nuoresta koostunut alaryhmä, joka oli saanut alkuperäisen 2 annosta sisältävän Comirnaty-perussarjan, sai Comirnaty-tehosteannoksen noin 11,2 kuukautta (vaihteluväli 6,3–20,1 kuukautta) toisen annoksen jälkeen. Tehosteannoksen saaneiden osallistujien seuranta-ajan mediaani oli 9,5 kuukautta (vaihteluväli 1,5–10,7 kuukautta) tiedonkeruun määräpäivään saakka (3. marraskuuta 2022). Comirnaty-valmisteseen liittyviä uusia haittavaikutuksia ei löydetty.

*Tehosteannos, kun perussarja on annettu jollakin toisella myyntiluvallisella COVID-19-rokotteella*  
Viidessä itsenäisessä tutkimuksessa, jotka koskivat Comirnaty-tehosteannoksen käyttöä henkilöillä, jotka olivat saaneet perussarjan jollakin toisella myyntiluvallisella COVID-19-rokotteella (heterologinen tehosteannos), ei havaittu uusia turvallisuuteen liittyviä tekijöitä (ks. kohta 5.1).

#### Omikronia vastaan mukautettu Comirnaty

*5–11-vuotiaat lapset (ts. 5-vuotiaista alle 12-vuotiaisiin) – tehosteannoksen jälkeen (neljäs annos)*

Tutkimuksen 6 (faasi 3) alaryhmässä 113 5–11-vuotiaasta osallistujaa, jotka olivat saaneet 3 Comirnaty-annosta, saivat Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogrammaa) -tehosteen (neljännen annoksen) 2,6–8,5 kuukautta kolmannen annoksen jälkeen. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -tehosteannoksen (neljännen annoksen) saaneiden osallistujien mediaaniseuranta-aika oli vähintään 1,6 kuukautta.

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5-tehosteen (neljäs annos) yleinen turvallisuusprofiili vastasi kolmen annoksen jälkeen havaittua turvallisuusprofiilia. Yleisimmät haittavaikutukset 5–11-vuotiailla osallistujilla olivat pistoskohdan kipu (> 60 %), väsymys (> 40 %), päänsärky (> 20 %) ja lihaskipu (> 10 %).

*Vähintään 12-vuotiaat osallistujat –Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -tehosteannoksen jälkeen (neljäs annos)*

Tutkimuksen 5 (faasi 2/3) alaryhmässä 107 12–17-vuotiaasta osallistujaa, 313 18–55-vuotiaasta tutkittavaa ja 306 vähintään 56-vuotiaasta tutkittavaa, jotka olivat saaneet 3 Comirnaty-annosta, saivat Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 mikrogrammaa) -tehosteen 5,4–16,9 kuukautta kolmannen annoksen jälkeen. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -tehosteannoksen (neljännen annoksen) saaneiden osallistujien mediaaniseuranta-aika oli vähintään 1,5 kuukautta.

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5-tehosteen (neljäs annos) yleinen turvallisuusprofiili vastasi kolmen annoksen jälkeen havaittua turvallisuusprofiilia. Yleisimmät haittavaikutukset vähintään 12-vuotiailla osallistujilla olivat pistoskohdan kipu (> 60 %), väsymys (> 50 %), päänsärky (> 40 %), lihaskipu (> 20 %), vilunväreet (> 10 %) ja nivelkipu (> 10 %).

#### Taulukko vähintään 5-vuotiailla esiintyneistä haittavaikutuksista Comirnaty-valmisteen ja Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -valmisteen kliinisten tutkimusten ja Comirnaty-valmisteen myyntiintulon jälkeisen kokemuksen perusteella

Kliinisissä tutkimuksissa havaitut haittavaikutukset on lueteltu alla seuraavien esiintymistiheysluokkien mukaisesti: Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), Yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), Melko harvinainen ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ), Harvinainen ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ), Hyvin harvinainen ( $< 1/10\,000$ ), Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).



**Taulukko 1. Vähintään 5-vuotiailla esiintyneet haittavaikutukset Comirnaty-valmisteen ja Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -valmisteen kliinisissä tutkimuksissa ja Comirnaty-valmisteen myyntiintulon jälkeisessä kokemuksessa**

<b>Elinjärjestelmä-luokka</b>	<b>Esiintymistiheys</b>	<b>Haittavaikutus</b>
Veri ja imukudos	Yleinen	Lymfadenopatia <sup>a</sup>
Immuuni-järjestelmä	Melko harvinainen	Yliherkkyysoireet (esim. ihottuma, kutina, nokkosihottuma <sup>b</sup> , angioödeema <sup>b</sup> )
	Tuntematon	Anafylaksia
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Melko harvinainen	Ruokahalun heikentyminen
Psyykkiset häiriöt	Melko harvinainen	Unettomuus
Hermosto	Hyvin yleinen	Päänsärky
	Melko harvinainen	Heitehuimaus <sup>d</sup> ; letargia
	Harvinainen	Akuutti perifeerinen kasvohalvaus <sup>c</sup>
	Tuntematon	Parestesia <sup>d</sup> ; hypestesia <sup>d</sup>
Sydän	Hyvin harvinainen	Sydänlihastulehdus <sup>d</sup> ; sydänpussitulehdus <sup>d</sup>
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Ripuli <sup>d</sup>
	Yleinen	Pahoinvointi, oksentelu <sup>d</sup>
Iho ja ihonalainen kudos	Melko harvinainen	Liikahikoilu, yöhikoilu
	Tuntematon	Erythema multiforme <sup>d</sup>
Luusto, lihakset ja sidekudos	Hyvin yleinen	Nivelsärky, lihaskipu
	Melko harvinainen	Raajakipu <sup>e</sup>
Sukupuolielimet ja rinnat	Tuntematon	Runas kuukautisvuoto <sup>i</sup>
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Kipu injektio kohdassa, väsymys, vilunväristykset, kuume <sup>f</sup> , injektio kohdan turvotus
	Yleinen	Injektio kohdan punoitus <sup>h</sup>
	Melko harvinainen	Voimattomuus, huonovointisuus, injektio kohdan kutina
	Tuntematon	Rokotetun raajan voimakas turvotus <sup>d</sup> , kasvojen turvotus <sup>g</sup>

- a. 5-vuotiailla ja sitä vanhemmilla tutkittavilla lymfadenopatian esiintymistiheyden raportoitiin olevan suurempi tehosteannoksen jälkeen ( $\leq 2,8\%$ ) kuin ensimmäisten rokoteannosten jälkeen ( $\leq 0,9\%$ ).
- b. Nokkosihottuman ja angioödeeman esiintymistiheysluokka oli harvinainen.
- c. 14. marraskuuta 2020 mennessä kliinisten tutkimusten turvallisuusseuranta-aikana akuuttia perifeeristä kasvohalvausta (eli pareesia) raportoitiin neljällä rokotetta saaneella COVID-19-mRNA-rokoteryhmässä. Kasvohalvaus alkoi päivänä 37 ensimmäisen rokoteannoksen jälkeen (rokotettu ei saanut toista annosta) ja päivinä 3, 9 ja 48 toisen annoksen jälkeen. Akuuttia perifeeristä kasvohalvausta (eli pareesia) ei raportoitu lumerokotteen saaneissa ryhmässä.
- d. Haittavaikutus määritetty myyntiintulon jälkeen.
- e. Koskee käsivartta, johon rokote annettiin.
- f. Kuumeen esiintymistiheys oli suurempi 2. annoksen kuin 1. annoksen jälkeen.
- g. Markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu kasvojen turvotusta rokotteen saaneilla henkilöillä, joille on aiemmin annettu ihonalaisia täyteaineinjektioita.
- h. Injektio kohdan punoituksen esiintymistiheys oli suurempi (hyvin yleinen) 5–11-vuotiailla lapsilla.
- i. Useimmat tapaukset eivät ole olleet vakavia, ja ne ovat olleet ohimeneviä.

#### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

##### Sydänlihastulehdus ja sydänpussitulehdus

Comirnaty-rokotuksen jälkeinen sydänlihastulehduksen riski on suurin nuorilla miehillä (ks. kohta 4.4).

Kahdessa laajassa eurooppalaisessa farmakoepidemiologisessa tutkimuksessa arvioitiin nuorten miesten suurentunutta sairastumisriskiä toisen Comirnaty-annoksen jälkeen. Yksi tutkimus osoitti, että seitsemän päivän kuluttua toisesta annoksesta 12–29-vuotiailla miehillä esiintyi noin 0,265 (95 %:n luottamusväli 0,255–0,275) sydänlihastulehdustapausta enemmän 10 000:ta henkilöä kohti kuin rokottamattomilla henkilöillä. Toinen tutkimus osoitti, että 28 päivän kuluttua toisesta annoksesta 12–29-vuotiailla miehillä esiintyi noin 0,56 (95 %:n luottamusväli 0,37–0,74) ylimääräistä sydänlihastulehdusta 10 000:ta kohti rokottamattomiin henkilöihin verrattuna.

Rajalliset tiedot viittaavat siihen, että Comirnaty-rokotteen jälkeisen sydänlihäs- ja sydänpussitulehduksen riski on alhaisempi 5–11-vuotiailla kuin 12–17 -vuotiailla.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta ja ilmoittavan eränumeron, jos se on saatavilla.

### **4.9 Yliannostus**

Yliannostustietoja on saatavilla 52 tutkittavasta, jotka saivat kliinisessä tutkimuksessa laimennusvirheen vuoksi 58 mikrogrammaa Comirnaty-rokotetta. Rokotteen saaneet eivät raportoineet reaktogeenisuuden tai haittavaikutusten lisääntymisestä.

Yliannostustapauksissa suositellaan tarkkailemaan elintoimintoja ja antamaan oireenmukaista hoitoa.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: rokotteet, virusrokotteet, ATC-koodi: J07BN01

#### Vaikutusmekanismi

Comirnaty-valmisteeseen nukleosidimuokattu lähetti-RNA on pakattu lipidinanopartikkeleihin, jotka mahdollistavat ei-replikoituvan RNA:n toimittamisen isäntäsoluihin, jotta SARS-CoV-2-viruksen S-antigeenin suora lyhytaikainen ekspressio on mahdollista. mRNA koodaa kalvoankkuroitua täyspitkää S-antigeenia, jossa on kaksi pistemutaatiota keskiheliksisissä. Näiden kahden aminohapon mutaatio proliiniksi lukitsee S-proteiinin antigeenisesti suosiolliseen prefuusiokonformaatioon. Rokote saa aikaan sekä neutraloivan vasta-ainevasteen että soluvälitteisen immuunivasteen piikkiantigeenia (S) vastaan. Vasteet voivat suojata COVID-19:ltä.

#### Teho

##### *Omikronia vastaan mukautettu Comirnaty*

*Immunogeenisuus 5–11-vuotiailla osallistujilla (ts. 5-vuotiailla – alle 12-vuotiailla) tehosteannoksen (neljäs annos) jälkeen*

Tutkimuksen 6 alaryhmän analyysissä 103 5–11-vuotiasta osallistujaa, jotka olivat aiemmin saaneet kahden annoksen perussarjan ja Comirnaty-tehosteannoksen, saivat Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -tehosteen (neljännen annoksen) Tulokset sisältävät immunogeenisuustiedot 5–11-vuotiaiden osallistujien vertailualaryhmästä tutkimuksessa 3, jotka saivat kolme Comirnaty-annosta. 5–11-vuotiaista osallistujista, jotka saivat neljännen Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -annoksen ja 5–11-vuotiaista osallistujista, jotka saivat kolmannen Comirnaty-annoksen, 57,3 % ja vastaavasti 58,4 % olivat SARS-CoV-2-positiivisia lähtötilanteessa.

Immuunivaste 1 kuukauden kuluttua Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -tehosteannoksen (neljännen annoksen) saamisesta sai aikaan yleisesti samanlaiset Omicron BA.4/BA.5-spesifiset neutraloivat titterit verrattuna tittereihin vertailuryhmässä, joka sai kolme Comirnaty-annosta.

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 sai myös aikaan samanlaisia referenssikantaspesifisiä tittereitä vertailuryhmän tittereihin verrattuna.

Rokotteen immunogeenisuustulokset tehosteannoksen jälkeen 5–11-vuotiailla osallistujilla esitetään taulukossa 2.

**Taulukko 2. Tutkimus 6 – Geometrinen keskiarvojen suhde ja geometriset keskititterit – osallistujat, joilla oli tai ei ollut todisteita infektiosta – 5–11-vuotiaat – arviointikelpoinen immunogeenisuuspopulaatio**

SARS-CoV-2-neutralointimääritys	Näytteenot on ajankohta <sup>a</sup>	Rokoteryhmä (määrätty/satunnaistettu)				
		Tutkimus 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5) 10 mikrogrammaa Annos 4 ja 1 kuukausi annoksen 4 jälkeen		Tutkimus 3 Comirnaty 10 mikrogrammaa Annos 3 ja 1 kuukausi annoksen 3 jälkeen		Tutkimus 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5)/Comirnaty 10 mikrogrammaa
		n <sup>b</sup>	GMT <sup>c</sup> (95 % CI <sup>c</sup> )	n <sup>b</sup>	GMT <sup>c</sup> (95 % CI <sup>c</sup> )	GMR <sup>d</sup> (95 % CI <sup>d</sup> )
Omicron BA.4-5 - NT50 (titteri) <sup>e</sup>	Ennen rokotusta	102	488,3 (361,9, 658,8)	112	248,3 (187,2, 329,5)	-
	1 kuukausi	102	2 189,9 (1 742,8, 2 751,7)	113	1 393,6 (1 175,8, 1 651,7)	1,12 (0,92, 1,37)
Referenssikanta - NT50 (titteri) <sup>e</sup>	Ennen rokotusta	102	2 904,0 (2 372,6, 3 554,5)	113	1 323,1 (1 055,7, 1 658,2)	-
	1 kuukausi	102	8 245,9 (7 108,9, 9 564,9)	113	7 235,1 (6 331,5, 8 267,8)	-

Lyhenteet: CI = luottamusväli; GMR = geometrinen keskiarvojen suhde; GMT = geometrinen keskititteri; LLOQ = alempi määrittelyraja; LS = pienin neliösumma; N-sitoutuminen = SARS-CoV-2-nukleoproteiinin sitoutuminen; NT50 = 50 % neutraloiva titteri; SARS CoV-2 = koronavirus 2:n aiheuttama vaikea akuutti hengitystieoireyhtymä.

- Tutkimussuunnitelmassa määritelty ajankohta verinäytteen ottamiselle.
- n = Osallistujien lukumäärä, joilta oli saatavilla päteviä ja varmoja määrittelytuloksia valituille määrittelyille annettuna ajankohtana.
- GMT-arvot ja kaksisuuntaiset 95 %:n luottamusvälit laskettiin korottamalla potenssiin titterien logaritmikeskiarvot ja vastaavat luottamusvälit (perustuu Studentin t-jakaumaan). LLOQ:n alapuolelle jäävien määrittelytulosten arvoksi määritettiin  $0,5 \times \text{LLOQ}$ .
- GMT-arvot ja kaksisuuntaiset luottamusvälit laskettiin korottamalla potenssiin määrittelytulosten LS-keskiarvojen ja vastaavien luottamusvälien ero, perustuen analyysiin logaritmitransformoiduista analyysituloksista käyttäen lineaarista regressiomallia, jossa kovariaatteina ovat lähtötilanteen logaritmitransformoidut neutraloivat titterit, lähtötilanteen jälkeinen infektiostatus, ja rokoteryhmä.
- SARS-CoV-2 NT50 määritettiin käyttämällä validoitua 384-kuoppaista määrittelyalustaa (alkuperäinen kanta [USA WA1/2020, eristetty tammikuussa 2020] ja Omicron B.1.1.529 -alavariantti BA.4/BA.5).

*Immunogeenisuus vähintään 12-vuotiailla osallistujilla – tehosteannoksen (neljännen annoksen) jälkeen*

Tutkimuksen 5 alaryhmän analyysissä 105 12–17-vuotiaasta osallistujaa, 297 18–55 vuotiaasta osallistujaa, ja 286 vähintään 56-vuotiaasta osallistujaa, jotka olivat aiemmin saaneet kahden annoksen Comirnaty-perussarjan ja tehosteannoksen, saivat Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -tehosteen (neljännen annoksen). 12–17 vuotiaista osallistujista 75,2 %, 18–55 vuotiaista osallistujista 71,7 %, ja vähintään 56-vuotiaista osallistujista 61,5 % oli lähtötilanteessa SARS-CoV-2-positiivisia.

Analyysit, jotka perustuivat 50 % Omicron BA.4-5:stä ja referenssikannasta neutraloivien vasta-ainetitterien (NT50) arviointiin vähintään 56-vuotiailla osallistujilla, jotka saivat Original/Omicron BA.4-5 -tehosteen (neljännen annoksen) tutkimuksessa 5, verrattuna osallistujien alaryhmään tutkimuksesta 4, jotka saivat Comirnaty-tehosteen (neljännen annoksen), osoittivat Comirnaty Original/Omicron BA.4-5:n paremmuuden (superiority) geometrinen keskiarvojen suhteen (GMR) osalta suhteessa Comirnaty-valmisteeseen, ja samanveroisuuden perustuen eroihin

serovasteprosenteissa anti-Omicron BA.4-5 -vasteen osalta, ja samanveroisuuden referenssikantaa vastaan muodostuneen immuunivasteen osalta, GMR:n perusteella (taulukko 3).

NT-50-analyysit Omicron BA.4/BA.5:tä vastaan 18–55-vuotiailla osallistujilla, verrattuna vähintään 56-vuotiaisiin osallistujiin, jotka saivat Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -tehosteen (neljäs annos) tutkimuksessa 5, osoittivat samanveroisuuden anti-Omicron BA.4-5 -vasteen suhteen 18–55-vuotiailla, verrattuna vähintään 56-vuotiaisiin osallistujiin, sekä geometrinen keskiarvojen suhteen (GMR) että serovasteprosenttien erojen suhteen (taulukko 3).

Tutkimuksessa arvioitiin myös anti-Omicron BA.4-5 SARS-CoV-2-vasteen ja referenssikantaa vastaan muodostuneen vasteen NT-50-taso ennen rokotusta ja 1 kuukausi rokotuksen jälkeen osallistujilla, jotka saivat tehosteen (neljäs annos) (taulukko 4).

**Taulukko 3. SARS-CoV-2 GMT:t (NT50) ja ero serovasteessa prosenttiyksikköinä osallistujilla 1 kuukauden kuluttua rokotussarjasta – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tutkimuksesta 5 ja Comirnaty tutkimuksen 4 alaryhmästä – osallistujat, joilla oli tai ei ollut todisteita SARS-CoV-2 infektiosta – arviointikelpoinen immunogeenisuuspopulaatio**

SARS-CoV-2 GMT:t (NT50) 1 kuukausi rokotussarjan jälkeen								
SARS-CoV-2-neutralointimääritys	Tutkimus 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Tutkimuksen 4 alaryhmä Comirnaty		Ikäryhmien vertailu	Rokoteryhmien vertailu
	18–55-vuotiaat		Vähintään 56- vuotiaat		Vähintään 56- vuotiaat		Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 18–55- vuotiaat/≥ 56- vuotiaat	≥ 56-vuotiaat Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 /Comirnaty
	n <sup>a</sup>	GMT <sup>c</sup> (95 % CI <sup>c</sup> )	n <sup>a</sup>	GMT <sup>b</sup> (95 % CI <sup>b</sup> )	n <sup>a</sup>	GMT <sup>b</sup> (95 % CI <sup>b</sup> )	GMR <sup>c</sup> (95 % CI <sup>c</sup> )	GMR <sup>c</sup> (95 % CI <sup>c</sup> )
Omicron BA.4-5 - NT50 (titteri) <sup>d</sup>	297	4 455,9 (3 851,7, 5 154,8)	284	4 158,1 (3 554,8, 4 863,8)	282	938,9 (802,3, 1 098,8)	0,98 (0,83, 1,16) <sup>e</sup>	2,91 (2,45, 3,44) <sup>f</sup>
Referenssikanta – NT50 (titteri) <sup>d</sup>	-	-	286	16 250,1 (14 499,2, 18 212,4)	289	10 415,5 (9 366,7, 11 581,8)	-	1,38 (1,22, 1,56) <sup>g</sup>
Serovasteen saaneiden osallistujien prosentiosuuksien erot 1 kuukausi rokotussarjan jälkeen								
SARS-CoV-2-neutralointimääritys	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Tutkimuksen 4 alaryhmä Comirnaty		Ikäryhmien vertailu	Rokoteryhmien vertailu ≥ 56-vuotiaat
	18–55-vuotiaat		Vähintään 56- vuotiaat		Vähintään 56- vuotiaat		Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 18–55- vuotiaat/≥ 56	Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 /Comirnaty
	N <sup>h</sup>	n <sup>i</sup> (%) (95 % CI <sup>k</sup> )	N <sup>h</sup>	n <sup>i</sup> (%) (95 % CI <sup>k</sup> )	N <sup>h</sup>	n <sup>i</sup> (%) (95 % CI <sup>k</sup> )	Ero <sup>k</sup> (95 % CI <sup>l</sup> )	Ero <sup>k</sup> (95 % CI <sup>l</sup> )
Omicron BA.4-5 - NT50 (titteri) <sup>d</sup>	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) <sup>m</sup>	26,77 (19,59, 33,95) <sup>n</sup>

Lyhenteet: CI = luottamusväli; GMR = geometristen keskiarvojen suhde; GMT = geometrinen keskititteri; LLOQ = alempi määrittäysraja; LS: pienin neliösumma; NT50 = 50 % neutraloiva titteri; SARS CoV-2 = koronavirus 2:n aiheuttama vaikea akuutti hengitystieoireyhtymä.

Huomautus: Serovaste määriteltiin  $\geq 4$ -kertaistumiseksi lähtötilanteesta. Jos lähtötilanteen arvo jäi LLOQ:n alapuolelle, rokotteen jälkeen tehdyssä mittauksessa saatu tulos  $\geq 4 \times$  LLOQ määriteltiin serovasteeksi.

- n = Osallistujien lukumäärä, joilta oli saatavilla päteviä ja varmoja määrittäystuloksia tietyssä määrittäyksissä annettuna näytteenoton ajankohtana.
- GMT-arvot ja kaksisuuntaiset 95 %:n luottamusvälit laskettiin korottamalla potenssiin titterien logaritmikeskiarvot ja vastaavat luottamusvälit (perustuu Studentin t-jakaumaan). LLOQ:n alapuolelle jäävien määrittäystulosten arvoksi määritettiin  $0,5 \times$  LLOQ.
- GMR-arvot ja kaksisuuntaiset 95 %:n luottamusvälit laskettiin korottamalla potenssiin LS-keskiarvojen ja vastaavien luottamusvälien ero, perustuen logaritmisesti muunnettujen neutraloivien titterien analyysiin, jossa käytettiin lineaarista regressiomallia, termeinä lähtötilanteen neutraloiva titteri (logaritminen asteikko) ja rokoteryhmä tai ikäryhmä.
- SARS-CoV-2 NT50 määritettiin käyttämällä validoitua 384-kuoppaista määrittäysalustaa (alkuperäinen kanta [USA-WA1/2020, eristetty tammikuussa 2020] ja Omicron B.1.1.529 -alavariantti BA.4/BA.5).
- Samanveroisuus todetaan, jos GMR:n kaksisuuntaisen 95 %:n luottamusvälin alaraja on yli 0,67.
- Paremmuus todetaan, jos GMR:n kaksisuuntaisen 95 %:n luottamusvälin alaraja on yli 1.
- Samanveroisuus todetaan, jos GMR:n kaksisuuntaisen 95 %:n luottamusvälin alaraja on yli 0,67 ja GMR:n piste-estimaatti on  $\geq 0,8$ .
- N = Niiden osallistujien lukumäärä, joilla on päteviä ja varmoja määrittäystuloksia tietyssä määrittäyksessä sekä ajankohtana ennen rokotusta ja annettuna näytteenoton ajankohtana. Tämä arvo on nimittäjä prosenttiosuuden laskemisessa.
- n = Niiden osallistujien lukumäärä, joilla on serovaste tietyssä määrittäyksessä annettuna näytteenoton ajankohtana.
- Eksakti kaksisuuntainen luottamusväli, joka perustuu Clopper-Pearsonin menetelmään.
- Suhteellisten osuuksien ero, joka ilmaistaan prosenttilukuna.
- Kaksisuuntainen luottamusväli, joka perustuu Miettisen ja Nurmisen menetelmällä lasketulle suhteellisten osuuksien erolle, ositettu lähtötilanteen neutraloivan titterin kategorian mukaan ( $<$  mediaani,  $\geq$  mediaani) Lähtötilanteen neutraloivien tittereiden mediaani laskettiin perustuen yhdistettyihin tietoihin kahdessa vertailuryhmässä.
- Samanveroisuus todetaan, jos serovasteen saaneiden osallistujien prosenttiosuuksien eron kaksisuuntaisen 95 % luottamusvälin alaraja on  $> -10$  %.
- Samanveroisuus todetaan, jos serovasteen saaneiden osallistujien prosenttiosuuksien eron kaksisuuntaisen 95 % luottamusvälin alaraja on  $> -5$  %.

**Taulukko 4. Tittereiden geometriset keskiarvot – Tutkimuksen 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -alaryhmät –ennen tehostetta (neljäs annos) ja 1 kuukausi tehosteen jälkeen – vähintään 12-vuotiaat osallistujat – todisteita tai ei todisteita infektiosta - arviointikelpoinen immunogeenisuus -populaatio**

SARS-CoV-2-neutralointimäärittäys	Näytteenoton ajankohta <sup>a</sup>	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5					
		12–17-vuotiaat		18–55-vuotiaat		Vähintään 56-vuotiaat	
		n <sup>b</sup>	GMT <sup>c</sup> (95 % CI <sup>c</sup> )	n <sup>b</sup>	GMT <sup>c</sup> (95 % CI <sup>c</sup> )	n <sup>b</sup>	GMT <sup>c</sup> (95 % CI <sup>c</sup> )
Omicron BA.4-5 - NT50 (titteri) <sup>d</sup>	Ennen rokotusta	104	1 105,8 (835,1, 1 464,3)	294	569,6 (471,4, 688,2)	284	458,2 (365,2, 574,8)
	1 kuukausi	105	8 212,8 (6 807,3, 9 908,7)	297	4 455,9 (3 851,7, 5 154,8)	284	4 158,1 (3 554,8, 4 863,8)
Referenssikanta – NT50 (titteri) <sup>d</sup>	Ennen rokotusta	105	6 863,3 (5 587,8, 8 430,1)	296	4 017,3 (3 430,7, 4 704,1)	284	3 690,6 (3 082,2, 4 419,0)
	1 kuukausi	105	23 641,3 (20 473,1, 27 299,8)	296	16 323,3 (14 686,5, 18 142,6)	286	16 250,1 (14 499,2, 18 212,4)

Lyhenteet: CI = luottamusväli; GMT = geometrinen keskititteri; LLOQ = alempi määrittäysraja; NT50 = 50 % neutraloiva titteri; SARS CoV-2 = koronavirus 2:n aiheuttama vaikea akuutti hengitystieoireyhtymä.

- Tutkimussuunnitelmassa määritelty ajankohta verinäytteen ottamiselle.
- n = Osallistujien lukumäärä, joilta oli saatavilla päteviä ja varmoja määrittäystuloksia valituille määrittäyksille annettuna ajankohtana.
- GMT-arvot ja kaksisuuntaiset 95 %:n luottamusvälit laskettiin korottamalla potenssiin titterien logaritmikeskiarvot ja vastaavat luottamusvälit (perustuu Studentin t-jakaumaan). LLOQ:n alapuolelle jäävien määrittäystulosten arvoksi määritettiin  $0,5 \times$  LLOQ.
- SARS-CoV-2 NT50 määritettiin käyttämällä validoitua 384-kuoppaista määrittäysalustaa (alkuperäinen kanta [USA-WA1/2020, eristetty tammikuussa 2020] ja Omicron B.1.1.529 -alavariantti BA.4-5).

### Comirnaty

Tutkimus 2 on vaiheen 1/2/3 monikeskustehotutkimus, joka on satunnaistettu, monikansallinen, lumelääkekontrolloitu, tarkkailijasokkoutettu annoksen löytämiseksi ja rokotekandidaatin valitsemiseksi vähintään 12-vuotiailla henkilöillä tehty tutkimus. Satunnaistus ositettiin iän mukaan: 12–15-vuotiaat, 16–55-vuotiaat ja vähintään 56-vuotiaat niin, että vähintään 40 % osallistujista oli  $\geq$  56-vuotiaiden ositteessa. Tutkimukseen ei otettu immuunipuutteisia henkilöitä tai henkilöitä, joilla oli aiempi kliininen tai mikrobiologinen COVID-19-diagnoosi. Tutkimukseen otettiin osallistujia, joilla oli hyvässä hoitotasapainossa oleva perussairaus (joka ei edellyttänyt merkittävää hoidon muuttamista tai pakenemisvaiheen vuoksi sairaalahoitoa 6 viikon aikana ennen tutkimukseen rekrytointia), sekä osallistujia, joilla oli tunnetusti hoitotasapainossa oleva HIV-infektio, hepatiitti C -virus (HCV) tai hepatiitti B -virus (HBV).

### *Teho vähintään 16-vuotiailla henkilöillä – 2 annoksen jälkeen*

Tutkimuksen 2 vaiheen 2/3 osiossa, joka perustui 14. marraskuuta 2020 mennessä kertyneisiin tietoihin, noin 44 000 osallistujaa satunnaistettiin tasaisesti saamaan joko kaksi ensimmäistä käyttöön hyväksyttyä COVID-19-mRNA-rokoteannosta tai kaksi lumerokoteannosta. Tehoanalyyseissa oli mukana henkilöitä, jotka saivat toisen rokotuksen 19–42 vuorokauden kuluttua ensimmäisestä rokotuksesta. Suurin osa (93,1 %) rokotteen saajista sai toisen annoksen 19-23 vuorokautta ensimmäisen annoksen jälkeen. Osallistujia on suunniteltu seurattavan enintään 24 kuukautta 2. annoksen jälkeen COVID-19-suojan turvallisuuden ja tehon arvioimiseksi. Kliinisessä tutkimuksessa lumerokote ja COVID-19-mRNA-rokote voitiin antaa vähintään 14 vuorokautta ennen influenssarokotetta tai vähintään 14 vuorokautta sen jälkeen. Kliinisessä tutkimuksessa lumerokote tai COVID-19-mRNA-rokote voitiin antaa vähintään 60 vuorokautta ennen veri- tai plasmatuotteiden tai immunoglobuliinien antamista tai vähintään 60 vuorokautta sen jälkeen tutkimuksen päättämiseen asti.

Ensisijaisen päätetapahtuman, tehon, analyysiryhmään sisältyi 36 621 vähintään 12-vuotiasta (18 242 COVID-19-mRNA-rokoteryhmässä ja 18 379 lumerokoteryhmässä), joilla ei ollut merkkejä aiemmasta SARS-CoV-2-infektiosta 7. päivänä toisen annoksen jälkeen. Lisäksi 134 tutkittavaa oli iältään 16–17 vuotta (66 COVID-19-mRNA-rokoteryhmässä ja 68 lumerokotteen saaneessa ryhmässä) ja 1 616 tutkittavaa vähintään 75-vuotiaita (804 COVID-19 m-RNA-rokoteryhmässä ja 812 lumerokotteen saaneessa ryhmässä).

Ensisijaisen tehoanalyysin hetkellä osallistujia oli seurattu oireisen COVID-19:n varalta yhteensä 2 214 henkilövuotta COVID-19-mRNA-rokoteryhmässä ja yhteensä 2 222 henkilövuotta lumerokoteryhmässä.

Kliinisesti merkityksellisiä eroja ei rokotteen yleisessä tehossa ollut osallistujilla, joilla oli yksi tai useampi samanaikainen vaikean COVID-19:n riskiä lisäävä perussairaus (esim. astma, painoindeksi (BMI)  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup>, krooninen keuhkosairaus, diabetes mellitus, korkea verenpaine).

Tiedot rokotteen tehosta esitetään taulukossa 5.

**Taulukko 5. Rokotteen teho – COVID-19:n ilmeneminen vähintään 7 vuorokautta 2. annoksen jälkeen ikäryhmittäin – osallistujat, joilla ei ollut todisteita infektiosta ennen kuin 2. annoksesta oli kulunut 7 vuorokautta – arvioitavissa oleva tehopopulaatio (7 vuorokautta)**

<b>COVID-19:n ilmeneminen vähintään 7 vuorokautta 2. annoksen jälkeen osallistujilla, joilla ei ollut todisteita aiemmasta SARS-CoV-2-infektiosta*</b>			
<b>Alaryhmä</b>	<b>COVID-19-mRNA-rokote N<sup>a</sup> = 18 198 tapausta n<sup>1</sup><sup>b</sup> Seuranta-aika<sup>c</sup> (n<sup>2</sup><sup>d</sup>)</b>	<b>Lumerokote N<sup>a</sup> = 18 325 tapausta n<sup>1</sup><sup>b</sup> Seuranta-aika<sup>c</sup> (n<sup>2</sup><sup>d</sup>)</b>	<b>Rokotteen teho % (95 %:n CI)<sup>e</sup></b>
Kaikki osallistujat	8 2,214 (17 411)	162 2,222 (17 511)	95,0 (90,0; 97,9)
16–64-vuotiaat	7 1,706 (13 549)	143 1,710 (13 618)	95,1 (89,6; 98,1)
Vähintään 65-vuotiaat	1 0,508 (3 848)	19 0,511 (3 880)	94,7 (66,7; 99,9)
65–74-vuotiaat	1 0,406 (3 074)	14 0,406 (3 095)	92,9 (53,1; 99,8)
Vähintään 75-vuotiaat	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1; 100,0)

Huomautus: Vahvistetut tapaukset määritettiin käänteistranskriptiopolymeraasiketjureaktiolla (RT-PCR) ja vähintään yhdellä COVID-19:ään viittaavalla oireella [\*Tapauksen määritelmä: (vähintään yksi seuraavista) kuume, uusi tai voimistunut yskä, uusi tai lisääntynyt hengenahdistus, vilunväristykset, uusi tai lisääntynyt lihaskipu, uusi maku- tai hajuaistin häviäminen, kurkkukipu, ripuli tai oksentelu.]

\* Analyysiin sisällytettiin osallistujia, joilla ei ollut serologisia tai virologisia todisteita (ennen kuin viimeisestä annoksesta oli kulunut 7 vuorokautta) aiemmasta SARS-CoV-2-infektiosta (eli negatiivinen N-proteiiniin sitoutuva vasta-aine [seerumi] käynnillä 1, eikä nukleinihappojen amplifikaatiotestillä (NAAT) (nenänielunäyte) todettua SARS-CoV-2-infektiota käynnillä 1 ja 2), ja jotka saivat negatiivisen tuloksen NAAT-testistä (nenänielunäyte) kaikilla aikataulun ulkopuolisilla käynneillä, jotka järjestettiin ennen kuin 2. annoksesta oli kulunut 7 vuorokautta.

- N = Osallistujien lukumäärä ryhmässä.
- n<sup>1</sup> = Päätetapahtuman määritelmän saavuttaneiden osallistujien lukumäärä.
- Kokonaisseuranta-aika 1 000 henkilövuotena kyseisen päätetapahtuman suhteen kaikilla osallistujilla, joilla oli mahdollisuus saavuttaa päätetapahtuma. COVID-19-tapausten keräysjakso alkoi 7 vuorokauden kuluttua annoksen 2 saamisesta ja päättyi seurantajakson loppuun.
- n<sup>2</sup> = Osallistujien määrä, joilla oli mahdollisuus saavuttaa päätetapahtuma.
- Rokotteen tehon kaksisuuntainen luottamusväli (CI) määritettiin Clopper-Pearsonin menetelmällä ja on mukautettu seuranta-aikaan. Luottamusväliä (CI) ei ole korjattu kerrannaisuuden osalta.

COVID-19-mRNA-rokotteen teho ensimmäisen COVID-19-sairauden estämisessä vähintään 7 vuorokautta 2. annoksen jälkeen oli 94,6 % (95 %:n luottamusväli 89,6–97,6 %) verrattuna lumerokotteeseen, kun tutkittiin vähintään 16-vuotiaita, joilla oli tai ei ollut todisteita aiemmasta SARS CoV-2-infektiosta.

Lisäksi ensisijaisen päätetapahtuman alaryhmäanalyysit osoittivat tehon piste-estimaattien olevan samankaltaisia sukupuolesta ja etnisestä ryhmästä riippumatta ja osallistujilla, joilla oli samanaikaisten sairauksiensa takia suuri vaikean COVID-19:n riski.

Päivitettyihin tehoanalyysihin sisällytettiin sokkoutetun lumekontrolloidun seurannan aikana kertyneet uudet vahvistetut COVID-19-tapaukset, ja tehopopulaation osalta ne edustavat enintään 6 kuukauden pituista ajanjaksoa 2. annoksen jälkeen.

Päivitettyt tiedot rokotteen tehosta esitetään taulukossa 6.

**Taulukko 6. Rokotteen teho – COVID-19:n ilmeneminen vähintään 7 vuorokautta 2. annoksen jälkeen ikäryhmittäin – osallistujat, joilla ei ollut todisteita aiemmasta SARS-CoV-2-infektiosta\* ennen kuin 2. annoksesta oli kulunut 7 vuorokautta – arvioitavissa oleva tehopopulaatio (7 vuorokautta) lumekontrolloidun seurantajakson aikana**

<b>Alaryhmä</b>	<b>COVID-19-mRNA-rokote N<sup>a</sup> = 20 998 tapausta n1<sup>b</sup> Seuranta-aika<sup>c</sup> (n2<sup>d</sup>)</b>	<b>Lumerokote N<sup>a</sup> = 21 096 tapausta n1<sup>b</sup> Seuranta-aika<sup>c</sup> (n2<sup>d</sup>)</b>	<b>Rokotteen teho % (95 %:n CI<sup>e</sup>)</b>
Kaikki osallistujat <sup>f</sup>	77 6,247 (20 712)	850 6,003 (20 713)	91,3 (89,0; 93,2)
16–64-vuotiaat	70 4,859 (15 519)	710 4,654 (15 515)	90,6 (87,9; 92,7)
Vähintään 65-vuotiaat	7 1,233 (4 192)	124 1,202 (4 226)	94,5 (88,3; 97,8)
65–74-vuotiaat	6 0,994 (3 350)	98 0,966 (3 379)	94,1 (86,6; 97,9)
Vähintään 75-vuotiaat	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

Huomautus: Vahvistetut tapaukset määritettiin käänteistranskriptiopolymeraasiketjureaktiolla (RT-PCR) ja vähintään yhdellä COVID-19:ään viittaavalla oireella (oireita olivat kuume, uusi tai voimistunut yskä, uusi tai lisääntynyt hengenahdistus, vilunväristykset, uusi tai lisääntynyt lihaskipu, uusi maku- tai hajuaistin häviäminen, kurkkukipu, ripuli, oksentelu).

\* Analyysiin sisällytettiin osallistujia, joilla ei ollut todisteita aiemmasta SARS-CoV-2-infektiosta (eli negatiivinen N-proteiiniin sitoutuva vasta-aine [seerumi] käynnillä 1, eikä NAAT-testillä (nenänielunäyte) todettua SARS-CoV-2-infektiota käynneillä 1 ja 2), ja jotka saivat negatiivisen tuloksen NAAT-testistä (nenänielunäyte) kaikilla aikataulun ulkopuolisilla käynneillä, jotka järjestettiin ennen kuin 2. annoksesta oli kulunut 7 vuorokautta.

- N = Osallistujien lukumäärä ryhmässä.
- n1 = Päätetapahtuman määritelmän saavuttaneiden osallistujien lukumäärä.
- Kokonaisseuranta-aika 1 000 henkilövuotena kyseisen päätetapahtuman suhteen kaikilla osallistujilla, joilla oli mahdollisuus saavuttaa päätetapahtuma. COVID-19-tapausten keräysjakso alkoi 7 vuorokauden kuluttua annoksen 2 saamisesta ja päättyi seurantajakson loppuun.
- n2 = Osallistujien määrä, joilla oli mahdollisuus saavuttaa päätetapahtuma.
- Rokotteen tehon kaksisuuntainen 95 %:n luottamusväli (CI) määritettiin Clopper-Pearsonin menetelmällä ja on mukautettu seuranta-aikaan.
- Mukaan lukien 12–15-vuotiailla osallistujilla vahvistetut tapaukset: COVID-19-mRNA-rokoteryhmässä 0, lumeryhmässä 16.

Päivitetystä tehoanalyysistä COVID-19-mRNA-rokotteen teho ensimmäisen COVID-19-sairauden estämisessä vähintään 7 vuorokautta 2. annoksen jälkeen oli 91,1 % (95 %:n luottamusväli 88,8–93,0 %) verrattuna lumerokotteeseen aikana, jolloin Wuhan/villityyppi- ja alfavariantit olivat vallitsevia viruskantoja, kun tutkittiin arviointikelpoista tehopopulaatiota, jolla oli tai ei ollut todisteita aiemmasta SARS CoV-2-infektiosta.

Lisäksi päivitetty tehoanalyysit osoittivat tehon piste-estimaattien olevan samankaltaisia sukupuolesta, etnisestä ryhmästä ja maantieteellisestä sijainnista riippumatta ja osallistujilla, joilla oli samanaikaisten sairauksien ja liikalihavuuden takia suuri vaikean COVID-19:n riski.

#### *Teho vaikean COVID-19-sairauden estämisessä*

Toissijaisten tehon päätetapahtumien päivitetty tehoanalyysit tukivat oletusta, että COVID-19-mRNA-rokotteesta on hyötyä vaikean COVID-19-sairauden estämisessä.

Rokotteen teho vaikean COVID-19-sairauden estämisessä esitetään 13. maaliskuuta 2021 saakka vain osallistujista, jotka olivat tai eivät olleet sairastaneet aiemmin SARS-CoV-2-infektio (taulukko 7), sillä COVID-19-tapausten lukumäärä osallistujilla, joilla ei ollut ollut aiempaa SARS-CoV-2-infektiota, oli sama kuin osallistujilla, jotka olivat tai eivät olleet sairastaneet aiemmin SARS-CoV-2-



infektion sekä COVID-19-mRNA-rokotteen saaneissa ryhmässä että lumeryhmässä.

**Taulukko 7. Rokotteen teho – Yhdysvaltain elintarvike- ja lääkeviraston (FDA)\* määritelmän mukaisen vaikean COVID-19-sairauden ilmeneminen osallistujilla, jotka olivat tai eivät olleet sairastaneet aiemmin SARS-CoV-2-infektion 1. annoksen jälkeen tai vähintään 7 vuorokautta 2. annoksen jälkeen lumekontrolloidun seurantajakson aikana**

	COVID-19-mRNA-rokote Tapaukset n1 <sup>a</sup> Seuranta-aika (n2 <sup>b</sup> )	Lumerokote Tapaukset n1 <sup>a</sup> Seuranta-aika (n2 <sup>b</sup> )	Rokotteen teho % (95 %-n CI <sup>c</sup> )
1. annoksen jälkeen <sup>d</sup>	1 8,439 <sup>e</sup> (22 505)	30 8,288 <sup>e</sup> (22 435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 vuorokautta 2. annoksen jälkeen <sup>f</sup>	1 6,522 <sup>g</sup> (21 649)	21 6,404 <sup>g</sup> (21 730)	95,3 (70,9; 99,9)

Huomaus: Vahvistetut tapaukset määritettiin käänteistranskriptiopolymeraasiketjureaktiolla (RT-PCR) ja vähintään yhdellä COVID-19:ään viittaavalla oireella (oireita olivat kuume, uusi tai voimistunut yskä, uusi tai lisääntynyt hengenahdistus, vilunväristykset, uusi tai lisääntynyt lihaskipu, uusi maku- tai hajuaistin häviäminen, kurkkukipu, ripuli tai oksentelu).

\* FDA:n määritelmän mukainen vaikea COVID-19 tarkoittaa vahvistettua COVID-19-sairautta ja vähintään yhtä seuraavista:

- levossa vaikean systeemisen sairauden kliinisiä merkkejä (hengitystiheys  $\geq 30$  hengitystä minuutissa, syketiheys  $\geq 125$  lyöntiä minuutissa, happisaturaatio  $\leq 93$  % huoneilmassa merenpinnan korkeudella tai valtimoveren happiosapaineen ja sisäänhengitysilman happipitoisuuden suhde  $< 300$  mmHg)
- hengitysvajaus [määritellään suurivirtauksisen happihoidon, ei-invasiivisen ventilaation, mekaanisen ventilaation tai veren kehonulkoisen happeuttamisen (ECMO) tarpeeksi]
- todisteita sokista (systolinen verenpaine  $< 90$  mmHg, diastolinen verenpaine  $< 60$  mmHg tai vasopressorien tarve)
- merkittävä akuutti munuaisten, maksan tai hermoston toimintahäiriö
- hoito teho-osastolla
- kuolema.

a. n1 = Päätetapahtuman määritelmän saavuttaneiden osallistujien lukumäärä.

b. n2 = Osallistujien määrä, joilla oli mahdollisuus saavuttaa päätetapahtuma.

c. Rokotteen tehon kaksisuuntainen luottamusväli (CI) määritettiin Clopper-Pearsonin menetelmällä ja on mukautettu seuranta-aikaan.

d. Teho arvioitiin 1. annoksen perusteella koko käytettävissä olevasta (modifioidusta hoitoaikaan mukaisesta) tehopopulaatiosta, johon sisältyivät kaikki vähintään yhden tutkimusrokoteannoksen saaneet satunnaistetut osallistajat.

e. Kokonaisseuranta-aika 1 000 henkilövuotena kyseisen päätetapahtuman suhteen kaikilla osallistujilla, joilla oli mahdollisuus saavuttaa päätetapahtuma. COVID-19-tapausten keräysjakso alkoi 1. annoksen saamisesta ja päättyi seurantajakson loppuun.

f. Tehon arviointi perustui arviointikelpoiseen tehopopulaatioon (7 vuorokautta), johon sisältyivät kaikki soveltuvat satunnaistetut osallistajat, jotka olivat saaneet kaikki tutkimusrokoteannokset satunnaistetusti ennalta määritetyn aikaikkunan sisällä, ja joilla ei lääkärin arvion mukaan esiintynyt muita merkittäviä poikkeamia tutkimussuunnitelmasta.

g. Kokonaisseuranta-aika 1 000 henkilövuotena kyseisen päätetapahtuman suhteen kaikilla osallistujilla, joilla oli mahdollisuus saavuttaa päätetapahtuma. COVID-19-tapausten keräysjakso alkoi 7 vuorokauden kuluttua annoksen 2 saamisesta ja päättyi seurantajakson loppuun.

#### *Teho ja immunogeenisuus 12–15-vuotiailla nuorilla – 2 annoksen jälkeen*

Tutkimuksen 2 alustavassa analyysissä 12–15-vuotiailla nuorilla (seuranta-ajan mediaani oli vähintään 2 kuukautta 2. annoksen jälkeen), joilla ei ollut todisteita aiemmasta infektiosta, rokotteen saaneilla 1 005 osallistujalla ei todettu yhtäkään tautitapausta, kun lumerokotteen saaneilla 978 osallistujalla todettiin 16 tapausta. Tehon piste-estimaatti on 100 % (95 %-n luottamusväli 75,3; 100,0). Niiden osallistujien joukossa, joilla oli tai ei ollut todisteita aiemmasta infektiosta, rokotteen saaneilla 1 119 osallistujalla todettiin 0 tapausta ja lumerokotteen saaneilla 1 110 osallistujalla todettiin 18 tapausta. Myös tämä osoittaa tehon piste-estimaatin olevan 100 % (95 %-n luottamusväli 78,1; 100,0).

Tehoanalyysija päivitettiin lisäämällä sokkoutetun lumelääkekontrolloidun seurantajakson aikana ilmenneitä uusia varmistettuja COVID-19-tapauksia, jolloin tehopopulaation seuranta-aika oli enintään 6 kuukautta 2. annoksen jälkeen.

Tutkimuksen 2 päivitettyssä tehoanalyysissä 12–15-vuotiailla nuorilla, joilla ei ollut todisteita aikaisemmasta infektiosta, 1 057 rokotetun osallistujan joukossa ei esiintynyt lainkaan tapauksia ja 1 030 lumerokotteen saaneen joukossa esiintyi 28 tapauksia. Tehon piste-estimaatti on 100 % (95 %:n luottamusväli 86,8; 100,0) aikana, jolloin alfavariantti oli vallitseva viruskanta. Niillä osallistujilla, joilla joko oli tai ei ollut todisteita aikaisemmasta infektiosta, 1 119 rokotetun osallistujan joukossa ei esiintynyt lainkaan tapauksia ja 1 109 lumerokotteen saaneen joukossa esiintyi 30 tapauksia. Myös tämä osoittaa tehon piste-estimaatin olevan 100 % (95 %:n luottamusväli 87,5; 100,0).

Tutkimuksessa 2 SARS-CoV-2:n neutraloivien titterien analyysi tehtiin 1 kuukausi toisen annoksen jälkeen osajoukolla, johon valittiin sattumanvaraisesti osallistujia, joilla ei ollut serologisia tai virologisia todisteita aiemmasta SARS-CoV-2-infektiosta siihen mennessä, kun toisen annoksen saamisesta oli kulunut 1 kuukausi. 12–15-vuotiaiden nuorten (n = 190) vastetta verrattiin 16–25-vuotiaiden osallistujien (n = 170) vasteeseen.

12–15-vuotiaiden ikäryhmän ja 16–25-vuotiaiden ikäryhmän geometrinen keskititterien (GMT) suhde oli 1,76 ja 2-tahoinen 95 %:n luottamusväli oli 1,47–2,10. Näin ollen 1,5-kertaisen samanveroisuuden kriteeri täyttyi, koska 2-tahoisin 95 %:n luottamusvälin alempi raja oli > 0,67 geometrinen keskiarvojen suhteen (GMR) osalta.

*Teho ja immunogeenisuus 5–11-vuotiailla (5-vuotiaista alle 12-vuotiaisiin) lapsilla – 2 annoksen jälkeen*

Tutkimus 3 on faasin 1/2/3 tutkimus, joka koostuu avoimesta rokoteannoksen löytämiseen tähtäävästä osasta (faasi 1) ja monikansallisesta, satunnaistetusta, lumelääke- (keittosuolaliuos) -kontrolloidusta, tarkkailijasokkoutetusta tehoa koskevasta monikeskustutkimuksesta (faasi 2), johon kirjautui 5–11-vuotiaita osallistujia. Suurin osa (94,4 %) satunnaistetuista rokotteen saaneista lapsista sai toisen annoksen 19–23 päivää ensimmäisen annoksen jälkeen.

5–11-vuotiaiden lasten, joilla ei ollut todisteita aikaisemmasta SARS-CoV-2-infektiosta, rokotteen tehoa koskevat alustavat tulokset esitetään taulukossa 8. Osallistujilla, joilla oli todisteita aikaisemmasta SARS-CoV-2-infektiosta, ei havaittu COVID-19-tapauksia rokoter ryhmässä eikä lumeryhmässä.

**Taulukko 8. Rokotteen teho – COVID-19:n ilmeneminen vähintään 7 vuorokautta 2. annoksen jälkeen: Ei todisteita infektiosta ennen kuin 2. annoksesta oli kulunut 7 vuorokautta – Faasi 2/3 – 5–11-vuotiaiden lasten arvioitavissa oleva tehopopulaatio**

<b>Ensimmäisen COVID-19:n ilmeneminen vähintään 7 vuorokautta 2. annoksen jälkeen 5–11-vuotiailla lapsilla, joilla ei ollut todisteita aiemmasta SARS-CoV-2 infektiosta*</b>			
	<b>COVID-19-mRNA-rokote 10 mikrogrammaa /annos N<sup>a</sup>=1 305 tapauksia n<sup>1</sup><sup>b</sup> Seuranta-aika<sup>c</sup> (n<sup>2</sup><sup>d</sup>)</b>	<b>Lumerokote N<sup>a</sup>=663 tapauksia n<sup>1</sup><sup>b</sup> Seuranta-aika<sup>c</sup> (n<sup>2</sup><sup>d</sup>)</b>	<b>Rokotteen teho % (95 %:n CI)</b>
5–11-vuotiaat lapset	3 0,322 (1 273)	16 0,159 (637)	90,7 (67,7; 98,3)

Huomautus: Vahvistetut tapaukset määritettiin käänteistranskriptiopolymeraasiketjureaktiolla (RT-PCR) ja vähintään yhdellä COVID-19:ään viittaavalla oireella (oireita olivat kuume, uusi tai voimistunut yskä, uusi tai lisääntynyt hengenahdistus, vilunväristykset, uusi tai lisääntynyt lihaskipu, uusi maku- tai hajuaistin häviäminen, kurkkukipu, ripuli tai oksentelu).

- \* Analyysiin sisällytettiin osallistujia, joilla ei ollut todisteita aiemmasta SARS-CoV-2-infektiosta (eli negatiivinen N-proteiiniin sitoutuva vasta-aine [seerumi] käynnillä 1, eikä nukleiinihappojen amplifikaatiotestillä (NAAT) [nenänielunäyte] todettua SARS-CoV-2-infektiota käynneillä 1 ja 2), ja jotka saivat negatiivisen tuloksen NAAT-testistä (nenänielunäyte) kaikilla aikataulun ulkopuolisilla käynneillä, jotka järjestettiin ennen kuin 2. annoksesta oli kulunut 7 vuorokautta.
- N = Osallistujien lukumäärä ryhmässä.
  - n1 = Päätetapahtuman määritelmän saavuttaneiden osallistujien lukumäärä.
  - Kokonaisseuranta-aika 1 000 henkilövuotena kyseisen päätetapahtuman suhteen kaikilla osallistujilla, joilla oli mahdollisuus saavuttaa päätetapahtuma. COVID-19-tapausten keräysjakso alkoi 7 vuorokauden kuluttua annoksen 2 saamisesta ja päättyi seurantajakson loppuun.
  - n2 = Osallistujien määrä, joilla oli mahdollisuus saavuttaa päätetapahtuma.

Etukäteen määritetyn hypoteesin mukainen tehoanalyysi suoritettiin sokkoutetun lumelääkekontrolloidun seurantajakson aikana ilmenneillä uusilla varmistetuilla COVID-19-tapauksilla, jolloin tehopopulaation seuranta-aika oli enintään 6 kuukautta 2. annoksen jälkeen.

Tutkimuksen 3 tehoanalyysissä 5–11-vuotiailla lapsilla, joilla ei ollut todisteita aikaisemmasta infektiosta, 2 703 rokotetun osallistujan joukossa esiintyi 10 tapausta ja 1 348 lumerokotteen saaneen joukossa esiintyi 42 tapausta. Tehon piste-estimaatti on 88,2 % (95 %:n luottamusväli 76,2; 94,7) aikana, jolloin deltavariantti oli vallitseva viruskanta. Niillä osallistujilla, joilla joko oli tai ei ollut todisteita aikaisemmasta infektiosta, 3 018 rokotetun osallistujan joukossa esiintyi 12 tapausta ja 1 511 lumerokotteen saaneen joukossa esiintyi 42 tapausta. Tehon piste-estimaatti on 85,7 % (95 %:n luottamusväli 72,4; 93,2).

Tutkimuksessa 3 SARS-CoV-2:n 50 % neutraloivien titterien (NT50) analyysi tehtiin 1 kuukausi toisen annoksen jälkeen osajoukolla, johon valittiin sattumanvaraisesti osallistujia, ja se osoittautui tehokkaaksi vertailtaessa (immunobridging) tutkimuksen 3 faasiin 2/3 osallistuneiden 5–11-vuotiaiden (5-vuotiaista alle 12-vuotiaisiin) lasten immuunivasteita tutkimuksen 2 faasiin 2/3 osallistuneiden 16–25-vuotiaiden osallistujien immuunivasteisiin. Osallistujilla ei ollut serologista tai virologista todisteita aikaisemmasta SARS-CoV2-infektiosta enintään 1 kuukausi toisen annoksen jälkeen, joten he täyttivät ennalta määritellyt vertailukelpoisuutta (immunobridging) koskevat kriteerit sekä geometristen keskiarvojen suhteen (GMR) että serovasteiden välisen eron osalta, kun serovaste määriteltiin SARS-CoV-2:n NT50-arvon  $\geq 4$ -kertaistumiseksi lähtötilanteesta (ennen 1. annosta).

5–11-vuotiaiden (5-vuotiaista alle 12-vuotiaisiin) lasten SARS-CoV-2:n NT50-arvon GMR 1 kuukausi toisen annoksen jälkeen suhteessa 16–25-vuotiaisiin nuoriin aikuisiin oli 1,04 (kaksisuuntainen 95 %:n luottamusväli: 0,93; 1,18). Niistä osallistujista, joilla ei ollut todisteita aikaisemmasta SARS-CoV-2-infektiosta enintään 1 kuukausi toisen annoksen jälkeen, 5–11-vuotiaista lapsista 99,2 %:lla ja 16–25-vuotiaista osallistujista 99,2 %:lla todettiin serovaste 1 kuukausi toisen annoksen saamisen jälkeen. Kahden ikäryhmän (lapset – nuoret aikuiset) välinen ero serovasteen saaneiden osallistujien osuudessa oli 0,0 % (kaksitahoinen 95 %:n luottamusväli: -2,0 %; 2,2 %). Nämä tiedot esitetään taulukossa 9.

**Taulukko 9. 50 % neutraloivan titterin geometrinen keskiarvojen suhteen ja serovasteen saaneiden osallistujien prosenttiosuuksien erojen yhteenveto – 5–11-vuotiaiden lasten (Tutkimus 3) ja 16–25-vuotiaiden osallistujien (Tutkimus 2) vertailu – osallistujat, joilla ei ollut todisteita infektiosta enintään 1 kuukausi toisen annoksen jälkeen – immunobridging-osajoukko – Faasi 2/3 – arviointikelpoinen immunogeenisuuspopulaatio**

		COVID-19-mRNA-rokote		5–11-vuotiaat/ 16–25-vuotiaat	
		10 mikrogrammaa /annos 5–11-vuotiaat N <sup>a</sup> =264	30 mikrogrammaa /annos 16–25-vuotiaat N <sup>a</sup> =253		
	Aika- piste <sup>b</sup>	GMT <sup>c</sup> (95 %:n CI <sup>c</sup> )	GMT <sup>c</sup> (95 %:n CI <sup>c</sup> )	GMR <sup>d</sup> (95 %:n CI <sup>d</sup> )	Täytti immunobridging -tavoitteen <sup>e</sup> (K/E)
<b>Geometrinen keskiarvo, 50 % neutraloiva titteri<sup>f</sup> (GMT<sup>c</sup>)</b>	1 kk 2. annoksen jälkeen	1 197,6 (1 106,1; 1 296,6)	1 146,5 (1 045,5; 1 252,2)	1,04 (0,93; 1,18)	K
	Aikapiste <sup>b</sup>	n <sup>g</sup> (%) (95% CI <sup>h</sup> )	n <sup>g</sup> (%) (95% CI <sup>h</sup> )	Ero % <sup>i</sup> (95 %:n CI <sup>f</sup> )	Täytti immunobridging -tavoitteen <sup>k</sup> (K/E)
<b>Serovaste-prosentti (%) 50 % neutraloivalle titterille<sup>f</sup></b>	1 kk 2. annoksen jälkeen	262 (99,2) (97,3; 99,9)	251 (99,2) (97,2; 99,9)	0,0 (-2,0; 2,2)	K

Lyhenteet: CI = luottamusväli; GMR = geometrinen keskiarvojen suhde; GMT = geometrinen keskititteri; LLOQ = alempi määrittelyraja; NAAT = nukleinihappojen amplifikaatiotesti; NT50 = 50 % neutraloiva titteri; SARS-CoV-2 = koronavirus 2:n aiheuttama vaikea akuutti hengitystieoireyhtymä.

Huomautus: Analyysiin sisällytettiin osallistujat, joilla ei ollut serologiaa tai virologisia todisteita (enintään 1 kuukausi toisen annoksen jälkeen otettu verinäyte) aiemmasta SARS-CoV-2-infektiosta (eli negatiivinen N-proteiiniin sitoutuva vasta-aine [seerumi] 1. annoksen käynnillä ja 1 kuukausi toisen annoksen jälkeen, eikä NAAT-testillä [nenänielunäyte] todettua SARS-CoV-2-infektiota) 1. ja 2. annoksen käynnillä ja jotka saivat negatiivisen tuloksen NAAT-testistä (nenänielunäyte) kaikilla aikataulun ulkopuolisilla käynneillä enintään 1 kuukausi toisen annoksen jälkeen.

Huomautus: Serovaste määriteltiin NT50-arvon  $\geq 4$ -kertaistumiseksi lähtötilanteesta (ennen 1. annosta). Jos lähtötilanteen arvo jäi LLOQ:n alapuolelle, rokotteen jälkeen tehdyssä mittauksessa saatu tulos  $\geq 4 \times$  LLOQ määriteltiin serovasteeksi.

- N = Osallistujien lukumäärä, joilta oli saatavilla päteviä ja varmoja määrittelytuloksia ennen rokotetta ja 1 kuukauden kohdalla toisen annoksen jälkeen. Näitä arvoja käytettiin nimittäjinä serovasteita koskevissa prosenttiosuuslaskuissa.
- Tutkimussuunnitelmassa määritelty ajankohta verinäytteen ottamiselle.
- GMT-arvot ja kaksisuuntaiset 95 %:n luottamusvälit laskettiin korottamalla potenssiin titterien logaritmikeskiarvot ja vastaavat luottamusvälit (perustuu Studentin t-jakaumaan). LLOQ:n alapuolelle jäävien määrittelytulosten arvoksi määriteltiin  $0,5 \times$  LLOQ.
- GMR-arvot ja kaksisuuntaiset 95 %:n luottamusvälit laskettiin korottamalla potenssiin määrittelytulosten logaritmien titterit (5–11-vuotiaat – 16–25-vuotiaat) ja vastaavat luottamusvälit (perustuu Studentin t-jakaumaan).
- GMT:in perustuva vertailukelpoisuus (immunobridging) todettiin, jos GMR:n kaksisuuntaisen 97,5 %:n luottamusvälin alaraja oli  $> 0,67$  ja GMR:n piste-estimaatti oli  $\geq 0,80$ .
- SARS-CoV-2:n NT50 määriteltiin SARS-CoV-2-viruksen mNeonGreen-mikroneutralisaatiomäärityksellä. Määrityksessä käytetään USA\_WA1/2020-kannasta johdettua fluoresoivaa raportoijavirusta, ja viruksen neutralisaatio luetaan Vero-soluista muodostuvasta yksisolukerroksesta. Näytteen NT50 määritetään resiprookkiseksi seerumilaimennokseksi, jossa 50 % viruksista on neutraloitu.

- g. n = Niiden osallistujien lukumäärä, joilla todettiin NT50:n perustuva serovaste 1 kuukausi 2. annoksen jälkeen.
- h. Eksakti kaksisuuntainen luottamusväli, joka perustuu Clopper-Pearsonin menetelmään.
- i. Suhteellisten osuuksien ero, joka ilmaistaan prosenttilukuna (5–11-vuotiaat – 16–25-vuotiaat).
- j. Kaksisuuntainen luottamusväli, joka perustuu Miittisen ja Nurmisen menetelmällä lasketulle suhteellisten osuuksien erolle, ilmaistaan prosenttilukuna.
- k. Serovasteiden prosenttiosuuksiin perustuva vertailukelpoisuus (immunobridging) todettiin, jos serovasteiden eron kaksisuuntaisen 95 %:n luottamusvälin alaraja on suurempi kuin -10,0 %.

*Immunogeenisuus 5–11-vuotiailla (5-vuotiaista alle 12-vuotiaisiin) lapsilla – tehosteannoksen jälkeen*  
Comirnaty-tehosteannos annettiin satunnaisesti valituille 401 tutkittavalle tutkimuksessa 3. Tehosteannoksen teho 5–11-vuotiailla päätettiin immunogeenisuuden perusteella. Immunogeenisuutta arvioitiin NT50-arvolla suhteessa SARS-CoV-2-vertailukantaan (USA\_WA1/2020). Analyysissa, jossa 1 kuukausi tehosteannoksen jälkeen saatua NT50-arvoa verrattiin ennen tehosteannosta saatuun NT50-arvoon, todettiin GMT:n merkittävää nousua 5–11-vuotiailla tutkittavilla, joilla ei ollut serologisia tai virologisia todisteita aikaisemmasta SARS-CoV-2-infektiosta enintään 1 kuukausi 2. annoksen ja tehosteannoksen jälkeen. Analyysin yhteenveto esitetään taulukossa 10.

**Taulukko 10. Geometrinen keskititterien yhteenveto – NT50 – osallistujat, joilla ei ollut todisteita infektiosta – faasi 2/3 – immunogeenisuusryhmä – 5–11-vuotiaat – arviointikelpoinen immunogeenisuuspopulaatio**

	Aikapiste <sup>a</sup>		
	1 kuukausi tehosteannoksen jälkeen (n <sup>b</sup> =67)	1 kuukausi 2. annoksen jälkeen (n <sup>b</sup> =96)	1 kuukausi tehosteannoksen jälkeen/ 1 kuukausi 2. annoksen jälkeen
Määrittäminen	GMT <sup>c</sup> (95 %:n CI <sup>c</sup> )	GMT <sup>c</sup> (95 %:n CI <sup>c</sup> )	GMR <sup>d</sup> (95 %:n CI <sup>d</sup> )
SARS-CoV-2-neutralointimääritys - NT50 (titteri)	2 720,9 (2 280,1; 3 247,0)	1 253,9 (1 116,0; 1 408,9)	2,17 (1,76; 2,68)

Lyhenteet: CI = luottamusväli; GMR = geometrinen keskiarvojen suhde; GMT = geometrinen keskititteri; LLOQ = alempi määrittämiss raja; NT50 = 50 % neutraloiva titteri; SARS-CoV-2 = koronavirus 2:n aiheuttama vaikea akuutti hengitystieoireyhtymä.

- a. Tutkimussuunnitelmassa määritelty ajankohta verinäytteen ottamiselle.
- b. n = Niiden osallistujien lukumäärä, joilla todettiin kyseisessä määrittäyksessä serovaste tietyn annoksen / näytteenottoajankohdan kohdalla.
- c. GMT-arvot ja kaksisuuntaiset 95 %:n luottamusvälit laskettiin korottamalla potenssiin titterien logaritmikeskiarvot ja vastaavat luottamusvälit (perustuu Studentin t-jakaumaan). LLOQ:n alapuolelle jäävien määrittäytulosten arvoksi määritettiin  $0,5 \times \text{LLOQ}$ .
- d. GMT-arvot ja kaksisuuntaiset 95 %:n luottamusvälit laskettiin korottamalla potenssiin titterien logaritmien keskierot (1 kuukausi tehosteannoksen jälkeen miinus 1 kuukausi 2. annoksen jälkeen) ja vastaavat luottamusvälit (perustuu Studentin t-jakaumaan).

### Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Comirnaty-valmisteen käytöstä COVID-19:n estämisessä kaikissa pediatrisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

## 5.2 Farmakokinetiikka

Ei oleellinen.

## 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten ei-kliiniset tiedot eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

### Yleinen toksisuus

Kun rotille annettiin Comirnaty-rokote lihakseen (3 täyttä ihmisille tarkoitettua annosta kerran viikossa, mikä johti suhteellisesti korkeampiin tasoihin rotilla painoeron vuoksi), niillä ilmeni injektiokohdan turvotusta ja punoitusta sekä valkosolumäärän nousua (mukaan lukien basofiilit ja eosinofiilit), mikä viittaa tulehdusvasteeseen sekä portaali alueen hepatosyyttien vakuolisoitumiseen ilman todisteita maksavauriosta. Kaikki muutokset olivat palautuvia.

### Genotoksisuus/karsinogeenisuus

Genotoksisuus- tai karsinogeenisuustutkimuksia ei tehty. Rokotteen komponenttien (lipidit ja mRNA) ei odoteta olevan genotoksisesti potentteja.

### Lisääntymistoksisuus

Lisääntymis- ja kehitystoksisuutta tutkittiin rotilla yhdistetyssä hedelmällisyys- ja kehitystoksisuustutkimuksessa, jossa naarasrotat saivat lihakseen Comirnaty-rokotteen ennen parittelua ja tiineyden aikana (4 täyttä ihmisille tarkoitettua annosta, mikä johti suhteessa korkeampiin tasoihin rotissa painoeron vuoksi, aina parittelua edeltävästä päivästä 21 tiineyden päivään 20 asti). SARS-CoV-2:n neutraloiva vasta-ainevaste näkyi emorotissa alkaen ajasta ennen parittelua tutkimuksen päättämiseen eli synnytyksen jälkeiseen päivään 21 asti sekä sikiöissä ja poikasissa. Rokotteeseen liittyviä vaikutuksia naaraan hedelmällisyyteen, raskauteen tai alkion, sikiön tai poikasen kehittymiseen ei ollut. Tietoja Comirnaty-rokotteen istukkaan siirtymisestä tai erittymisestä ihmisen rintamaitoon ei ole saatavilla.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

((4-hydroksibutyryli)atsanediyylidi(heksaani-6,1-diyylidi(2-heksyylidekanoaatti) (ALC-0315)

2-[(polyeteleeniglykoli)-2000]-N,N-ditetradekyyliasetamidi (ALC-0159)

1,2-distearoyyli-sn-glysero-3-fosfokoliini (DSPC)

Kolesteroli

Trometamoli

Trometamolihydrokloridi

Sakkaroosi

Injektionesteisiin käytettävä vesi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

### **6.3 Kesto aika**

#### Avaamaton injektio pullo:

#### Pakastettu injektio pullo

18 kuukautta säilytettynä lämpötilassa –90... –60 °C.

Rokote vastaanotetaan pakastettuna lämpötilassa –90...–60 °C. Pakastettuja rokotteita voi säilyttää joko lämpötilassa –90...–60 °C tai lämpötilassa 2–8 °C vastaanottamisen jälkeen.

Kun 10 rokotteen pakkausta säilytetään pakastettuna lämpötilassa –90...–60 °C, se voidaan sulattaa joko lämpötilassa 2–8 °C neljässä tunnissa tai yksittäiset injektio pullo t voidaan sulattaa huoneenlämmössä (enintään 30 °C) 30 minuutissa.

#### Sulatettu injektio pullo

10 viikkoa, kun säilytetään ja kuljetetaan lämpötilassa 2–8 °C 18 kuukauden kesto ajan sisällä.

- Kun valmiste siirretään säilytettäväksi lämpötilassa 2–8 °C, päivitetty viimeinen käyttöpäivä on kirjoitettava ulkopakkaukseen ja rokote käytettävä tai hävitettävä tähän päivitettyyn viimeiseen käyttöpäivään mennessä. Alkuperäinen viimeinen käyttöpäivä on yliviivattava.
- Jos rokote vastaanotetaan lämpötilassa 2–8 °C, se on säilytettävä lämpötilassa 2–8 °C. Tarkista, että ulkopakkaukseen on päivitetty viimeinen käyttöpäivä, jonka tulee olla jääkaapissa säilyttämisen viimeinen käyttöpäivä, ja että alkuperäinen viimeinen käyttöpäivä on yliviivattu.

Ennen käyttöä avaamatonta injektiopulloa voi säilyttää enintään 12 tuntia lämpötilassa 8–30 °C.

Sulatettuja injektiopulloja voi käsitellä huoneenvalossa.

### **Sulatuksen jälkeen rokotetta ei saa pakastaa uudelleen.**

#### Lämpötilapoikkeaman käsittely jääkaapissa säilyttämisen aikana

- Säilyvyystiedot osoittavat, että avaamaton injektiopullo säilyy stabiilina enintään 10 viikkoa säilytettäessä lämpötilassa –2... 2 °C, 10 viikon (2–8 °C) säilytysjakson aikana
- Säilyvyystiedot osoittavat, että injektiopulloa voidaan säilyttää enintään 24 tuntia lämpötilassa 8...30 °C, sisältäen enintään 12 tuntia ensimmäisen annoksen ottamisen jälkeen.

Nämä tiedot on tarkoitettu ohjeeksi terveydenhuollon ammattilaisille ainoastaan ohimenevän lämpötilapoikkeaman tapauksessa.

#### Laimennettu lääkevalmiste

Kemiallisen ja fysikaalisen käytönaikaisen säilyvyyden on osoitettu olevan 12 tuntia lämpötilassa 2–30 °C sen jälkeen, kun valmiste on laimennettu 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionesteellä, mukaan lukien enintään 6 tunnin pituinen kuljetusaika. Mikrobiologiselta kannalta valmiste on käytettävä välittömästi, ellei laimennusmenetelmä sulje pois mikrobikontaminaation mahdollisuutta. Jos sitä ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

## **6.4 Säilytys**

Säilytä pakastettuna lämpötilassa –90...–60 °C.  
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Säilytyksen aikana on minimoitava altistus valaistukselle ja vältettävä altistusta suoralle auringonvalolle ja ultravioletivalolle.

Sulatetun ja laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

1,3 ml konsentraattia, dispersiota varten, 2 ml:n läpinäkyvä moniannosinjektiopullo (tyypin I lasia), jossa on tulppa (synteettistä bromobutyylikumia) ja muovinen oranssi napsautuskorkki sekä alumiinitiviste. Yksi injektiopullo sisältää 10 annosta, ks. kohta 6.6.

Pakkauskoko: 10 injektiopulloa

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

#### Käsittelyohjeet ennen käyttöä

Terveydenhuollon ammattilaisen on valmistettava Comirnaty Omicron XBB.1.5 aseptisellä tekniikalla, jotta valmistetun dispersion steriiliys voidaan varmistaa.

- Tarkista, että injektiopullossa on **muovinen oranssi korkki** ja valmisteen **nimi on Comirnaty Omicron XBB.1.5 (10 mikrogrammaa)/annos injektio-konsentraatti, dispersiota varten (5–11-vuotiaat lapset)**.
- Jos injektiopullossa on toisen valmisteen nimi etiketissä, katso kyseisen lääkevalmisteen valmisteyhteenvetoa.

- Jos injektiopullo säilytetään pakastettuna, se on sulatettava ennen käyttöä. Pakastetut injektiopullot on siirrettävä sulamaan tilaan, jonka lämpötila on 2–8 °C; 10 injektiopullon pakkauksen sulamiseen voi kulua 4 tuntia. Varmista ennen käyttöä, että injektiopullot ovat täysin sulaneita.
- Kun siirrät injektiopullot säilytykseen lämpötilaan 2-8 °C, päivitä kotelossa oleva viimeinen käyttöpäivämäärä.
- Avaamattomia injektiopulloja voi **säilyttää 10 viikkoa lämpötilassa 2-8 °C**, jos pakkaukseen painettu viimeinen käyttöpäivämäärä (EXP) ei ylitä.
- Yksittäisiä pakastettuja injektiopulloja voi vaihtoehtoisesti sulattaa 30 minuutin ajan enintään 30 °C:n lämpötilassa.
- Ennen käyttöä avaamatonta injektiopulloa voidaan säilyttää korkeintaan 12 tuntia enintään 30 °C:n lämpötilassa. Sulatettuja injektiopulloja voi käsitellä huoneenvalossa.

### Laimennus

- Anna sulatetun injektiopullon lämmetä huoneenlämpöiseksi, ja kääntelee sitä varovasti 10 kertaa ennen laimentamista. Ei saa ravistaa.
- Ennen laimennusta sulatettu dispersio voi sisältää valkoisia tai vaaleita läpinäkymättömiä hajanaisia hiukkasia.
- Sulatettu rokote on laimennettava alkuperäisessä injektiopullossa **1,3 ml:lla natriumkloridia 9 mg/ml (0,9 %) -injektionesteellä, liuosta varten**, käyttämällä 21 gaugen tai ohuempaa neulaa ja aseptisia tekniikoita.
- Injektiopullon paine on tasattava, ennen kuin neula poistetaan injektiopullost, vetämällä 1,3 ml ilmaa tyhjiin laimennusruiskuun.
- Laimennettua dispersiota on käännettävä varovasti ylösalaisin 10 kertaa. Ei saa ravistaa.
- Laimennetun rokotteen pitäisi olla valkoista tai vaaleaa dispersiota, jossa ei näy hiukkasia. Älä käytä laimennettua rokotetta, jos siinä näkyy hiukkasia tai värimuutoksia.
- Laimennettua rokotetta sisältäviin injektiopulloihin on merkittävä asianmukainen **hävityspäivämäärä ja -kellonaika**.
- **Laimennuksen jälkeen** säilytä lämpötilassa 2-30 °C ja käytä **12 tunnin** kuluessa.
- Laimennettua dispersiota ei saa pakastaa eikä ravistaa. Jos laimennettua dispersiota säilytetään jääkaapissa, sen on annettava lämmitä huoneenlämpöiseksi ennen käyttöä.

### 0,2 ml:n annosten valmisteleminen

- Laimennuksen jälkeen injektiopullo sisältää 2,6 ml rokotetta, josta voidaan vetää kymmenen 0,2 ml:n annosta.
- Puhdista injektiopullon tulppa kertakäyttöisellä antiseptisellä vanulapulla noudattaen aseptista tekniikkaa.
- Vedä ruiskuun 0,2 ml 5–11-vuotiaille lapsille tarkoitettua Comirnaty Omicron XBB.1.5 -valmistetta.  
Jotta yhdestä injektiopullost saataisiin vedettyä kymmenen annosta, on **käytettävä pienen kuolleen tilavuuden ruiskuja ja/tai neuloja**. Ruisku- ja neulayhdistelmän kuollut tilavuus ei saa olla yli 35 mikrolitraa. Jos käytetään vakioruiskuja ja -neuloja, liuosta ei ehkä ole riittävästi, jotta yhdestä injektiopullost voitaisiin vetää kymmenes annos.
- Jokaisessa annoksessa on oltava 0,2 ml rokotetta.
- Jos injektiopullossa jäljellä olevasta määrästä ei voida saada täyttä 0,2 ml:n annosta, hävitä injektiopullo ja mahdollinen yli jäänyt määrä.
- Hävitä käyttämätön rokote 12 tunnin sisällä laimennuksesta.

### Hävitäminen

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## 7. MYYNTILUVAN HALTIJA

BioNTech Manufacturing GmbH  
An der Goldgrube 12



55131 Mainz  
Saksa  
Puhelin: +49 6131 9084-0  
Faksi: +49 6131 9084-2121  
service@biontech.de

**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/20/1528/021

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 21. joulukuuta 2020  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 10. lokakuuta 2022

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mikrogrammaa/annos injektioneste, dispersio  
COVID-19-mRNA-rokote

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Tämä on kerta- tai moniannosinjektiopullo, jossa on sininen korkki. Ei saa laimentaa ennen käyttöä.

Yksi kerta-annosinjektiopullo sisältää yhden 0,3 ml:n annoksen, katso kohdat 4.2 ja 6.6.

Yksi moniannosinjektiopullo (2,25 ml) sisältää kuusi 0,3 ml:n annosta, ks. kohdat 4.2 ja 6.6.

Yksi annos (0,3 ml) sisältää 10 mikrogrammaa rakstotsinameraania, COVID-19-mRNA-rokotetta (nukleosidimuokattu, pakattuna lipidinanopartikkeleihin).

Rakstotsinameraani on yksijuosteinen lähetti-RNA (mRNA), jossa on päätelty 5'-pää. Lähetti-RNA on tuotettu käyttämällä solutonta *in vitro* -transkriptiota vastaavista DNA-templaateista, jotka koodaavat SARS-CoV-2-viruksen (Omicron XBB.1.5) piikkiproteiinia (S).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, dispersio.

Rokote on väritön tai hieman opalisoiva pakastettu dispersio (pH: 6,9–7,9).

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mikrogrammaa/annos injektioneste, dispersio, on tarkoitettu 5–11-vuotiaiden lasten aktiiviseen immunisaatioon SARS-CoV-2-viruksen aiheuttamaa COVID-19:ää vastaan.

Tätä rokotetta on käytettävä viranomaisten suositusten mukaisesti.

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

#### 5–11-vuotiaat lapset (ts. 5-vuotiaista alle 12-vuotiaisiin)

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mikrogrammaa/annos injektioneste, dispersio injektoidaan lihakseen yksittäisenä 0,3 ml:n annoksena 5–11-vuotiaille lapsille aikaisemmasta COVID-19-rokotusstatuksesta riippumatta (ks. kohdat 4.4 ja 5.1)

Jos henkilö on aikaisemmin saanut COVID-19-rokotuksen, Comirnaty Omicron XBB.1.5 annetaan vähintään 3 kuukautta viimeisimmän COVID-19-rokotuksen jälkeen.

### Vaikeasti immuunipuutteiset, vähintään 5-vuotiaat henkilöt

Vaikeasti immuunipuutteisille henkilöille voidaan antaa lisäannoksia kansallisten suositusten mukaisesti (ks. kohta 4.4).

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mikrogrammaa/annos -rokotetta saa käyttää ainoastaan 5–11-vuotiaille lapsille.

### Pediatriset potilaat

Valmisteesta on olemassa pediatria-annosmuotoja, jotka on tarkoitettu 6 kuukauden – 4 vuoden ikäisille lapsille. Katso lisätietoja muiden annosmuotojen valmisteyhteenvedosta.

Rokotteen turvallisuutta ja tehoa alle 6 kuukauden ikäisille imeväisille ei ole vielä varmistettu.

### Antotapa

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mikrogrammaa/annos injektioneste, dispersio, annetaan lihakseen (ks. kohta 6.6). Ei saa laimentaa ennen käyttöä.

Suosittelun antokohta on hartialihaks.

Rokotetta ei saa pistää verisuoneeseen (i.v.), subkutaanisti (ihon alle) eikä intradermaalisti (ihonsisäisesti).

Rokotetta ei saa sekoittaa samassa ruiskussa muiden rokotteiden tai lääkevalmisteiden kanssa.

Ks. kohdasta 4.4 tehtävät varotoimet ennen rokotteiden antamista.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet rokotteiden sulattamisesta, käsittelemisestä ja hävittämisestä.

### Kerta-annosinjektiopullot

Comirnaty Omicron XBB.1.5 -kerta-annosinjektiopullo sisältää yhden 0,3 ml:n annoksen rokotetta.

- Vedä yksi 0,3 ml:n Comirnaty Omicron XBB.1.5 -annos.
- Hävitä injektiopullo ja mahdollinen yli jäänyt määrä.
- Älä yhdistä eri injektiopulloista yli jäänyttä rokotetta keskenään.

### Moniannosinjektiopullot

Comirnaty Omicron XBB.1.5 -moniannosinjektiopullot sisältävät kuusi 0,3 ml:n annosta rokotetta. Jotta yhdestä injektiopullostsa saataisiin vedettyä 6 annosta, on käytettävä pienen kuolleen tilavuuden ruiskuja ja/tai neuloja. Ruisku- ja neulayhdistelmän kuollut tilavuus ei saa olla yli 35 mikrolitraa. Jos käytetään vakioruiskuja ja -neuloja, liuosta ei ehkä ole riittävästi, jotta yhdestä injektiopullostsa voitaisiin vetää kuudes annos. Ruiskun ja neulan tyyppistä riippumatta:

- jokaisessa annoksessa on oltava 0,3 ml rokotetta
- jos injektiopullossa jäljellä olevasta määrästä ei voida saada täyttä 0,3 ml:n annosta, hävitä injektiopullo ja mahdollinen yli jäänyt määrä
- älä yhdistä eri injektiopulloista yli jäänyttä rokotetta keskenään.

## **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

## **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

### Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyys parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

### Yleisiä suosituksia

#### Yliherkkyys ja anafylaksia

Anafylaksiatapauksia on raportoitu. Asianmukainen hoito ja valvonta on aina oltava saatavilla anafylaktisen reaktion varalta rokotteen antamisen jälkeen.

Huolellista tarkkailua vähintään 15 minuutin ajan suositellaan rokottamisen jälkeen. Henkilöille, jotka ovat saaneet anafylaktisen reaktion aikaisemmasta Comirnaty-annoksesta, ei pidä antaa uutta rokoteannosta.

#### Sydänlihastulehdus ja sydänpussitulehdus

Riski sydänlihastulehdukseen ja sydänpussitulehdukseen Comirnaty-rokotuksen jälkeen on suurentunut. Nämä sairaudet voivat kehittyä jo muutaman päivän kuluessa rokotuksesta, ja niitä on ilmennyt pääasiassa 14 vuorokauden kuluessa. Niitä on havaittu useimmiten toisen rokotuksen jälkeen, ja yleisimmin nuorilla miehillä (ks. kohta 4.8). Saatavissa olevat tiedot osoittavat, että useimmat potilaat toipuvat. Joissakin tapauksissa tarvittiin tehohoitoa, ja kuolemaan johtaneita tapauksia on todettu.

Terveydenhuollon ammattilaisten on seurattava rokotettuja valppaasti sydänlihastulehduksen ja sydänpussitulehduksen merkkien ja oireiden varalta. Rokotettuja (vanhemmat ja huoltajat mukaan lukien) on kehoitettava hakeutumaan välittömästi lääkäriin, jos heille kehittyy sydänlihastulehdukseen tai sydänpussitulehdukseen viittaavia oireita, kuten (äkillistä ja jatkuvaa) rintakipua, hengenahdistusta tai sydämentykytystä rokotuksen jälkeen.

Terveydenhuollon ammattilaisten on perehdyttävä ohjeisiin ja/tai kysyttävä neuvoa asiantuntijoilta sairauden diagnosoimista ja hoitamista varten.

#### Ahdistukseen liittyvät reaktiot

Ahdistukseen liittyviä reaktioita, kuten vasovagaalisia reaktioita (synkopee), hyperventilaatiota tai stressiin liittyviä reaktioita (esim. huimaus, sydämentykytys, sykkeen kiihtyminen, verenpaineen muutokset, parestesia, hypestesia ja hikoilu), voi ilmetä itse rokotustoimenpiteen yhteydessä. Stressiin liittyvät reaktiot ovat tilapäisiä ja korjaantuvat itsestään. Rokotettavia tulee kehottaa kertomaan mahdollisista oireista rokottajalle, jotta ne voidaan arvioida. On tärkeää, että on varauduttu estämään pyörtymisen aiheuttamat loukkaantumiset.

#### Samanaikainen sairaus

Rokotteen antamista on lykättävä, jos rokotettavalla on akuutti vaikea kuumesairaus tai akuutti infektio. Lievä infektio ja/tai matala kuume eivät ole syy viivästyttää rokottamista.

#### Trombosytopenia ja hyytymishäiriöt

Kuten muutkin lihakseen annettavat injektiot, rokote on annettava varoen henkilöille, jotka saavat antikoagulanttihoitoa tai joilla on trombosytopenia tai muu hyytymishäiriö (kuten hemofilia), koska näillä henkilöillä voi ilmetä verenvuotoa tai mustelmia lihaksensisäisen pistoksen jälkeen.

#### Immuunipuutteiset henkilöt

Rokotteen tehoa ja turvallisuutta ei ole arvioitu immuunipuutteisilla henkilöillä, kuten immunosuppressiohoitoa saavilla. Comirnaty Omicron XBB.1.5 -rokotteen teho voi olla heikompi immuunipuutteisilla yksilöillä.

#### Suojan kesto

Rokotteen aikaansaaman suojan kestoa ei tunneta, koska sitä vielä määritetään meneillään olevissa kliinisissä tutkimuksissa.

#### Rokotteen tehon rajoitukset

Kuten kaikkien rokotteiden kohdalla, Comirnaty Omicron XBB.1.5 -rokote ei ehkä suojaa kaikkia rokotteen saajia. Rokotetut eivät ehkä ole täysin suojattuja ennen kuin 7 vuorokautta rokotuksen jälkeen.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Samanaikaista Comirnaty Omicron XBB.1.5 -rokotteen antoa muiden rokotteiden kanssa ei ole tutkittu.

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Raskaus

Tietoja Comirnaty Omicron XBB.1.5 -rokotteen käytöstä raskauden aikana ei ole vielä saatavilla.

Suuri määrä havainnointitietoa naisista, jotka saivat ensimmäisen käyttöön hyväksytyyn Comirnaty-rokotteen raskauden toisella tai kolmannella raskauskolmanneksella, ei ole kuitenkaan osoittanut raskauden lopputuloksiin liittyvien haitallisten vaikutusten lisääntymistä. Vaikka tiedot raskaustuloksista ensimmäisen kolmanneksen aikana saadun rokotuksen jälkeen ovat niukkoja, suurentunutta keskenmenoriskiä ei ole havaittu. Eläinkokeet eivät osoita suoria tai epäsuoria haitallisia vaikutuksia raskauteen, alkio-/sikiökehitykseen, synnytykseen tai syntymänjälkeisen kehitykseen (ks. kohta 5.3). Muita rokotevariantteja koskevan saatavilla olevan tiedon perusteella Comirnaty Omicron XBB.1.5 -rokotetta voi käyttää raskauden aikana.

##### Imetys

Tietoja Comirnaty Omicron XBB.1.5 -rokotteen käytöstä imetyksen aikana ei ole vielä saatavilla.

Ei ole kuitenkaan odotettavissa vaikutuksia vastasyntyneisiin tai imeväisiin, sillä rokotteen systeeminen altistus rintaruokkivalle naiselle on merkityksetön. Havainnointitiedot ensimmäisen käyttöön hyväksytyyn Comirnaty-rokotuksen saamisen jälkeen imettäneistä naisista eivät ole osoittaneet vastasyntyneisiin/imeväisiin kohdistuvaa haittavaikutusten riskiä. Comirnaty Omicron XBB.1.5 -rokotetta voi käyttää rintaruokinnan aikana.

##### Hedelmällisyys

Eläinkokeet eivät osoita suoraa tai epäsuoraa haitallista vaikutusta lisääntymistoksisuuden osalta (ks. kohta 5.3).

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Comirnaty Omicron XBB.1.5 -valmisteella ei ole haitallista vaikutusta tai on vain vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Jotkin kohdassa 4.8 mainituista vaikutuksista voivat kuitenkin väliaikaisesti vaikuttaa ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

##### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Comirnaty Omicron XBB.1.5 -valmisteen turvallisuus pääteltiin aiempia Comirnaty-rokotteita koskevien turvallisuustietojen perusteella.

##### *5–11-vuotiaat (ts. 5-vuotiaista alle 12-vuotiaisiin) lapset – 2 annoksen jälkeen*

Tutkimuksessa 3 yhteensä 3 109 5–11-vuotiaista lasta sai vähintään yhden ensimmäisen käyttöön hyväksytyyn Comirnaty 10 mikrogrammaa -rokoteannoksen ja yhteensä 1 538 5–11-vuotiaista lasta sai lumerokotteen. Tutkimuksen 3 analyysihetkellä, kun tiedonkeruun määräpäivä oli 20. toukokuuta 2022, yhteensä 2 206:ta (1 481 Comirnaty 10 mikrogrammaa -valmistetta saanutta ja 725 lumerokotteen saanutta) lasta oli seurattu vähintään 4 kuukautta toisen annoksen saamisen jälkeen lumelääkekontrolloidun sokkoutetun seurantajakson aikana. Tutkimukseen 3 kuuluva turvallisuuden arviointi on käynnissä.

Comirnaty-valmisteen yleinen turvallisuusprofiili 5–11-vuotiailla osallistujilla oli samankaltainen kuin vähintään 16-vuotiailla osallistujilla. Yleisimmät haittavaikutukset kaksi annosta saaneilla 5–

11-vuotiailla lapsilla olivat injektiokohdan kipu (> 80 %), väsymys (> 50 %), päänsärky (> 30 %), injektiokohdan punoitus ja turvotus ( $\geq$  20 %), lihaskipu, vilunväristykset ja ripuli (> 10 %).

#### *5–11-vuotiaat (5-vuotiaista alle 12-vuotiaisiin) lapset – tehosteannoksen jälkeen*

Tutkimuksen 3 alaryhmässä yhteensä 401 iältään 5–11-vuotiaasta lasta sai Comirnaty 10 mikrog -tehosteannoksen vähintään 5 kuukautta (vaihteluväli 5–9 kuukautta) perussarjan saamisen jälkeen. Tutkimuksen 3 faasien 2/3 alaryhmän analyysi perustuu tiedonkeruun katkaisupäivään, 22. maaliskuuta 2022 mennessä kerättyihin tietoihin (seuranta-ajan mediaani 1,3 kuukautta).

Tehosteannoksen yleinen turvallisuusprofiili vastasi perussarjan jälkeen havaittua turvallisuusprofiilia. 5–11-vuotiaiden lasten yleisimmät haittavaikutukset olivat injektiokohdan kipu (> 70 %), väsymys (> 40 %), päänsärky (> 30 %), lihaskipu, vilunväristykset, injektiokohdan punoitus ja turvotus (> 10 %).

#### *12–15-vuotiaat nuoret – 2 annoksen jälkeen*

Tutkimuksen 2 pitkän aikavälin turvallisuusseurannan analyysiin sisältyneistä nuorista 2 260 (1 131 Comirnaty -ryhmässä ja 1 129 lumeryhmässä) oli 12–15-vuotiaita. Näistä nuorista 1 559:ää (786:ta Comirnaty-ryhmässä ja 773:a lumeryhmässä) on seurattu vähintään 4 kuukauden ajan toisen annoksen jälkeen.

Comirnaty-valmisteen yleinen turvallisuusprofiili 12–15-vuotiailla nuorilla oli samankaltainen kuin vähintään 16-vuotiailla osallistujilla. 12–15-vuotiaiden, 2 annosta saaneiden nuorten yleisimpiä haittavaikutuksia olivat injektiokohdan kipu (> 90 %), väsymys ja päänsärky (> 70 %), lihaskipu ja vilunväristykset (> 40 %), nivelsärky ja kuume (> 20 %).

#### *Vähintään 16-vuotiaat osallistajat – 2 annoksen jälkeen*

Tutkimuksessa 2 yhteensä 22 026 vähintään 16-vuotiaasta koehenkilöä sai ainakin yhden Comirnaty 30 mikrogrammaa -annoksen ja yhteensä 22 021 vähintään 16-vuotiaasta koehenkilöä sai lumerokotteen (mukaan lukien rokotusryhmän 138 ja lumerokoteryhmän 145 nuorta 16- ja 17-vuotiaista). Yhteensä 20 519 vähintään 16-vuotiaasta koehenkilöä sai kaksi Comirnaty-annosta.

Tutkimuksen 2 analyysihetkellä, kun tiedonkeruun määräpäivä oli 13. maaliskuuta 2021 lumekontrolloidun sokkoutetun seurantajakson osalta ja tiedonkeruu päättyi viimeistään koehenkilöiden sokkoutuksen purkamispäivämäärään, yhteensä 25 651 (58,2 %) vähintään 16-vuotiaasta koehenkilöä (13 031 Comirnaty-valmistetta saanutta ja 12 620 lumerokotteen saanutta) oli seurattu  $\geq$  4 kuukautta toisen annoksen jälkeen. Tässä arvioinnissa oli mukana yhteensä 15 111 henkilöä (7 704 Comirnaty-valmistetta saanutta ja 7 407 lumerokotteen saanutta), joiden ikä oli 16–55 vuotta, ja yhteensä 10 540 vähintään 56-vuotiaasta (5 327 Comirnaty-valmistetta saanutta ja 5 213 lumerokotteen saanutta).

Vähintään 16-vuotiaiden, 2 annosta saaneiden henkilöiden yleisimpiä haittavaikutuksia olivat injektiokohdan kipu (> 80 %), väsymys (> 60 %), päänsärky (> 50 %), lihaskipu (> 40 %), vilunväristykset (> 30 %), nivelsärky (> 20 %), kuume ja injektiokohdan turvotus (> 10 %). Haittavaikutukset olivat yleensä voimakkuudeltaan lieviä tai keskivaikeita ja hävisivät muutaman päivän kuluessa rokottamisesta. Korkeampaan ikään liittyi hieman alhaisempi reaktogeenisuuden esiintymistiheys.

545 Comirnaty-rokotteen saaneen vähintään 16-vuotiaan tutkittavan, jotka olivat SARS-CoV-2-seroposiitivia lähtötilanteessa, turvallisuusprofiili oli samankaltainen kuin väestöllä yleisesti.

### *Vähintään 12-vuotiaat tutkittavat – tehosteannoksen jälkeen*

Tutkimuksen 2 vaiheeseen 2/3 osallistuneista 306:sta iältään 18–55-vuotiaasta aikuisesta koostunut alaryhmä, joka oli saanut alkuperäisen 2 annosta sisältävän Comirnaty-perussarjan, sai Comirnaty-tehosteannoksen noin 6 kuukautta (vaihteluväli 4,8–8,0 kuukautta) toisen annoksen jälkeen. Tehosteannoksen saaneiden osallistujien seuranta-ajan mediaani oli 8,3 kuukautta (vaihteluväli 1,1–8,5 kuukautta) ja 301 osallistujaa oli seurattu  $\geq 6$  kuukautta tehosteannoksen saamisesta tiedonkeruun määräpäivään saakka (22. marraskuuta 2021).

Tehosteannoksen yleinen turvallisuusprofiili oli samankaltainen kuin 2 annoksen jälkeen todettu turvallisuusprofiili. 18–55-vuotiaiden tutkittavien yleisimpiä haittavaikutuksia olivat injektiokohdan kipu ( $> 80\%$ ), väsymys ( $> 60\%$ ), päänsärky ( $> 40\%$ ), lihaskipu ( $> 30\%$ ), vilunväristykset ja nivelsärky ( $> 20\%$ ).

Tutkimuksessa 4, joka oli lumekontrolloitu tehostetutkimus, vähintään 16-vuotiaat tutkimuksesta 2 rekrytoidut osallistujat saivat Comirnaty-tehosteannoksen (5 081 osallistujaa) tai lumerokotteen (5 044 osallistujaa) vähintään 6 kuukautta toisen Comirnaty-annoksen jälkeen. Tehosteannoksen saaneiden osallistujien seuranta-ajan mediaani sokkoutetussa lumelääkekontrolloidussa seurannassa oli 2,8 kuukautta (vaihteluväli 0,3–7,5 kuukautta) tehosteannoksen saamisesta tiedonkeruun määräpäivään saakka (8. helmikuuta 2022). Näistä 1 281 osallistujaa (895 Comirnaty-valmistetta saanutta ja 386 lumelääkettä saanutta) on seurattu  $\geq 4$  kuukautta Comirnaty-tehosteannoksen saamisen jälkeen. Comirnaty-valmisteseen liittyviä uusia haittavaikutuksia ei löydetty.

Tutkimuksen 2 vaiheeseen 2/3 osallistuneista 825:stä iältään 12–15-vuotiaasta nuoresta koostunut alaryhmä, joka oli saanut alkuperäisen 2 annosta sisältävän Comirnaty-perussarjan, sai Comirnaty-tehosteannoksen noin 11,2 kuukautta (vaihteluväli 6,3–20,1 kuukautta) toisen annoksen jälkeen. Tehosteannoksen saaneiden osallistujien seuranta-ajan mediaani oli 9,5 kuukautta (vaihteluväli 1,5–10,7 kuukautta) tiedonkeruun määräpäivään saakka (3. marraskuuta 2022). Comirnaty-valmisteseen liittyviä uusia haittavaikutuksia ei löydetty.

*Tehosteannos, kun perussarja on annettu jollakin toisella myyntiluvallisella COVID-19-rokotteella*  
Viidessä itsenäisessä tutkimuksessa, jotka koskivat Comirnaty-tehosteannoksen käyttöä henkilöillä, jotka olivat saaneet perussarjan jollakin toisella myyntiluvallisella COVID-19-rokotteella (heterologinen tehosteannos), ei havaittu uusia turvallisuuteen liittyviä tekijöitä.

### *Omikronia vastaan mukautettu Comirnaty*

*5–11-vuotiaat lapset (ts. 5-vuotiaista alle 12-vuotiaisiin) – tehosteannoksen jälkeen (neljäs annos)*

Tutkimuksen 6 (faasi 3) alaryhmässä 113 5–11-vuotiaasta osallistujaa, jotka olivat saaneet 3 Comirnaty-annosta, saivat Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogrammaa) -tehosteen (neljännen annoksen) 2,6–8,5 kuukautta kolmannen annoksen jälkeen. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -tehosteannoksen (neljännen annoksen) saaneiden osallistujien mediaaniseuranta-aika oli vähintään 1,6 kuukautta.

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5-tehosteen (neljäs annos) yleinen turvallisuusprofiili vastasi kolmen annoksen jälkeen havaittua turvallisuusprofiilia. Yleisimmät haittavaikutukset 5–11-vuotiailla osallistujilla olivat pistoskohdan kipu ( $> 60\%$ ), väsymys ( $> 40\%$ ), päänsärky ( $> 20\%$ ) ja lihaskipu ( $> 10\%$ ).

*Vähintään 12-vuotiaat osallistujat –Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -tehosteannoksen jälkeen (neljäs annos)*

Tutkimuksen 5 (faasi 2/3) alaryhmässä 107 12–17-vuotiaasta osallistujaa, 313 18–55-vuotiaasta tutkittavaa ja 306 vähintään 56-vuotiaasta tutkittavaa, jotka olivat saaneet 3 Comirnaty-annosta, saivat Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 mikrogrammaa) -tehosteen 5,4–16,9 kuukautta kolmannen annoksen jälkeen. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -tehosteannoksen (neljännen annoksen) saaneiden osallistujien mediaaniseuranta-aika oli vähintään 1,5 kuukautta.

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5-tehosteen (neljäs annos) yleinen turvallisuusprofiili vastasi kolmen annoksen jälkeen havaittua turvallisuusprofiilia. Yleisimmät haittavaikutukset vähintään

12-vuotiailla osallistujilla olivat pistoskohdan kipu (> 60 %), väsymys (> 50 %), päänsärky (> 40 %), lihaskipu (> 20 %), vilunväreet (> 10 %) ja nivelkipu (> 10 %).

Taulukko vähintään 5-vuotiailla esiintyneistä haittavaikutuksista Comirnaty ja Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -valmisteen kliinisten tutkimusten ja Comirnaty-valmisteen myyntiintulon jälkeisen kokemuksen perusteella

Kliinisissä tutkimuksissa havaitut haittavaikutukset on lueteltu alla seuraavien esiintymistiheysluokkien mukaisesti: Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), Yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), Melko harvinainen ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ), Harvinainen ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ), Hyvin harvinainen ( $< 1/10\,000$ ), Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

**Taulukko 1. Vähintään 5-vuotiailla esiintyneet haittavaikutukset Comirnaty- ja Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -valmisteen kliinisissä tutkimuksissa ja Comirnaty-valmisteen myyntiintulon jälkeisessä kokemuksessa**

Elinjärjestelmä-luokka	Esiintymistiheys	Haittavaikutus
Veri ja imukudos	Yleinen	Lymfadenopatia <sup>a</sup>
Immuuni-järjestelmä	Melko harvinainen	Yliherkkyysoireet (esim. ihottuma, kutina, nokkosihottuma <sup>b</sup> , angioödeema <sup>b</sup> )
	Tuntematon	Anafylaksia
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Melko harvinainen	Ruokahalun heikentyminen
Psyykkiset häiriöt	Melko harvinainen	Unettomuus
Hermosto	Hyvin yleinen	Päänsärky
	Melko harvinainen	Heitehuimaus <sup>d</sup> ; letargia
	Harvinainen	Akuutti perifeerinen kasvohalvaus <sup>c</sup>
	Tuntematon	Parestesia <sup>d</sup> ; hypestesia <sup>d</sup>
Sydän	Hyvin harvinainen	Sydänlihastulehdus <sup>d</sup> ; sydänpussitulehdus <sup>d</sup>
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Ripuli <sup>d</sup>
	Yleinen	Pahoinvointi, oksentelu <sup>d</sup>
Iho ja ihonalainen kudos	Melko harvinainen	Liikahikoilu, yöhikoilu
	Tuntematon	Erythema multiforme <sup>d</sup>
Luusto, lihakset ja sidekudos	Hyvin yleinen	Nivelsärky, lihaskipu
	Melko harvinainen	Raajakipu <sup>e</sup>
Sukupuolielimet ja rinnat	Tuntematon	Runsas kuukautisvuoto <sup>i</sup>
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Kipu injektio kohdassa, väsymys, vilunväristykset, kuume <sup>f</sup> , injektio kohdan turvotus
	Yleinen	Injektio kohdan punoitus <sup>h</sup>
	Melko harvinainen	Voimattomuus, huonovointisuus, injektio kohdan kutina
	Tuntematon	Rokotetun raajan voimakas turvotus <sup>d</sup> , kasvojen turvotus <sup>g</sup>

- 5-vuotiailla ja sitä vanhemmilla tutkittavilla lymfadenopatian esiintymistiheyden raportoitiin olevan suurempi tehosteannoksen jälkeen ( $\leq 2,8\%$ ) kuin ensimmäisten rokoteannosten jälkeen ( $\leq 0,9\%$ ).
- Nokkosihottuman ja angioödeeman esiintymistiheysluokka oli harvinainen.
14. marraskuuta 2020 mennessä kliinisten tutkimusten turvallisuusseuranta-aikana akuuttia perifeeristä kasvohalvausta (eli pareesia) raportoitiin neljällä rokotetta saaneella COVID-19-mRNA-rokoteryhmässä. Kasvohalvaus alkoi päivänä 37 ensimmäisen rokoteannoksen jälkeen (rokotettu ei saanut toista annosta) ja päivinä 3, 9 ja 48 toisen annoksen jälkeen. Akuuttia perifeeristä kasvohalvausta (eli pareesia) ei raportoitu lumerokotteen saaneessa ryhmässä.
- Haittavaikutus määritetty myyntiintulon jälkeen.
- Koskee käsivartta, johon rokote annettiin.



- f. Kuumeen esiintymistiheys oli suurempi 2. annoksen kuin 1. annoksen jälkeen.
- g. Markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu kasvojen turvotusta rokotteen saaneilla henkilöillä, joille on aiemmin annettu ihonalaisia täyteaineinjektioita.
- h. Injektiokohdan punoituksen esiintymistiheys oli suurempi (hyvin yleinen) 5–11-vuotiailla lapsilla.
- i. Useimmat tapaukset eivät ole olleet vakavia, ja ne ovat olleet ohimeneviä.

#### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

##### Sydänlihastulehdus ja sydänpussitulehdus

Comirnaty-rokotuksen jälkeinen sydänlihastulehduksen riski on suurin nuorilla miehillä (ks. kohta 4.4).

Kahdessa laajassa eurooppalaisessa farmakoepidemiologisessa tutkimuksessa arvioitiin nuorten miesten suurentunutta sairastumisriskiä toisen Comirnaty-annoksen jälkeen. Yksi tutkimus osoitti, että seitsemän päivän kuluttua toisesta annoksesta 12–29-vuotiailla miehillä esiintyi noin 0,265 (95 %:n luottamusväli 0,255–0,275) sydänlihastulehdustapausta enemmän 10 000:ta henkilöä kohti kuin rokottamattomilla henkilöillä. Toinen tutkimus osoitti, että 28 päivän kuluttua toisesta annoksesta 12–29-vuotiailla miehillä esiintyi noin 0,56 (95 %:n luottamusväli 0,37–0,74) ylimääräistä sydänlihastulehdusta 10 000:ta kohti rokottamattomiin henkilöihin verrattuna.

Rajalliset tiedot viittaavat siihen, että Comirnaty-rokotteen jälkeisen sydänlihäs- ja sydänpussitulehduksen riski on alhaisempi 5–11-vuotiailla kuin 12–17 -vuotiailla.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta ja ilmoittavan eränumeron, jos se on saatavilla.

## **4.9 Yliannostus**

Yliannostustietoja on saatavilla 52 tutkittavasta, jotka saivat kliinisessä tutkimuksessa laimennusvirheen vuoksi 58 mikrogrammaa Comirnaty-rokotetta. Rokotteen saaneet eivät raportoineet reaktogeenisuuden tai haittavaikutusten lisääntymisestä.

Yliannostustapauksissa suositellaan tarkkailemaan elintoimintoja ja antamaan oireenmukaista hoitoa.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: rokotteet, virusrokotteet, ATC-koodi: J07BN01

#### Vaikutusmekanismi

Comirnaty-valmisteeseen nukleosidimuokattu lähetti-RNA on pakattu lipidinanopartikkeleihin, jotka mahdollistavat ei-replikoituvan RNA:n toimittamisen isäntäsoluihin, jotta SARS-CoV-2-viruksen S-antigeenin suora lyhytaikainen ekspressio on mahdollista. mRNA koodaa kalvoankkuroitua täyspitkää S-antigeenia, jossa on kaksi pistemutaatiota keskihelikissä. Näiden kahden aminohapon mutaatio proliiniksi lukitsee S-proteiinin antigeenisesti suosiolliseen prefuusiokonformaatioon. Rokote saa aikaan sekä neutraloivan vasta-ainevasteen että soluvälitteisen immuunivasteen piikkiantigeenia (S) vastaan. Vasteet voivat suojata COVID-19:ltä.

## Teho

### *Omikronia vastaan mukautettu Comirnaty*

*Immunogeenisuus 5–11-vuotiailla osallistujilla (ts. 5-vuotiailla – alle 12-vuotiailla) tehosteannoksen (neljäs annos) jälkeen*

Tutkimuksen 6 alaryhmän analyysissä 103 5–11-vuotiaasta osallistujaa, jotka olivat aiemmin saaneet kahden annoksen perussarjan ja Comirnaty-tehosteannoksen, saivat Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -tehosteen (neljännen annoksen) Tulokset sisältävät immunogeenisuustiedot 5–11-vuotiaiden osallistujien vertailualaryhmästä tutkimuksessa 3, jotka saivat kolme Comirnaty-annosta. 5–11-vuotiaista osallistujista, jotka saivat neljännen Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -annoksen ja 5–11-vuotiaista osallistujista, jotka saivat kolmannen Comirnaty-annoksen, 57,3 % ja vastaavasti 58,4 % olivat SARS-CoV-2-positiivisia lähtötilanteessa.

Immuunivaste 1 kuukauden kuluttua Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -tehosteannoksen (neljännen annoksen) saamisesta sai aikaan yleisesti samanlaiset Omicron BA.4/BA.5-spesifiset neutraloivat titterit verrattuna tittereihin vertailuryhmässä, joka sai kolme Comirnaty-annosta. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 sai myös aikaan samanlaisia referenssikantaspesifisiä tittereitä vertailuryhmän tittereihin verrattuna.

Rokotteen immunogeenisuustulokset tehosteannoksen jälkeen 5–11-vuotiailla osallistujilla esitetään taulukossa 2.

**Taulukko 2. Tutkimus 6 – Geometrinen keskiarvojen suhde ja geometriset keskititterit – osallistujat, joilla oli tai ei ollut todisteita infektiosta – 5–11-vuotiaat – arviointikelpoinen immunogeenisuuspopulaatio**

SARS-CoV-2-neutralointimääritys	Näytteenot on ajankohta <sup>a</sup>	Rokoteryhmä (määrätty/satunnaistettu)				
		Tutkimus 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5) 10 mikrogrammaa Annos 4 ja 1 kuukausi annoksen 4 jälkeen		Tutkimus 3 Comirnaty 10 mikrogrammaa Annos 3 ja 1 kuukausi annoksen 3 jälkeen		Tutkimus 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5)/Comirnaty 10 mikrogrammaa
		n <sup>b</sup>	GMT <sup>c</sup> (95 % CI <sup>c</sup> )	n <sup>b</sup>	GMT <sup>c</sup> (95 % CI <sup>c</sup> )	GMR <sup>d</sup> (95 % CI <sup>d</sup> )
Omicron BA.4-5 - NT50 (titteri) <sup>e</sup>	Ennen rokotusta	102	488,3 (361,9, 658,8)	112	248,3 (187,2, 329,5)	-
	1 kuukausi	102	2 189,9 (1 742,8, 2 751,7)	113	1 393,6 (1 175,8, 1 651,7)	1,12 (0,92, 1,37)
Referenssikanta a - NT50 (titteri) <sup>e</sup>	Ennen rokotusta	102	2 904,0 (2 372,6, 3 554,5)	113	1 323,1 (1 055,7, 1 658,2)	-
	1 kuukausi	102	8 245,9 (7 108,9, 9 564,9)	113	7 235,1 (6 331,5, 8 267,8)	-

Lyhenteet: CI = luottamusväli; GMR = geometrinen keskiarvojen suhde; GMT = geometrinen keskititteri; LLOQ = alempi määrittämiss raja; LS = pienin neliösumma; N-sitoutuminen = SARS-CoV-2-nukleoproteiinin sitoutuminen; NT50 = 50 % neutraloiva titteri; SARS CoV-2 = koronavirus 2:n aiheuttama vaikea akuutti hengitystieoireyhtymä.

- Tutkimussuunnitelmassa määriteltä ajankohta verinäytteen ottamiselle.
- n = Osallistujien lukumäärä, joilta oli saatavilla päteviä ja varmoja määrittämiss tuloksia valituille määrittämiss annettuna ajankohtana.
- GMT-arvot ja kaksisuuntaiset 95 %:n luottamusvälit laskettiin korottamalla potenssiin titterien logaritmitkeskiarvot ja vastaavat luottamusvälit (perustuu Studentin t-jakaumaan). LLOQ:n alapuolelle jäävien määrittämiss tulosten arvoksi määritettiin  $0,5 \times \text{LLOQ}$ .
- GMT-arvot ja kaksisuuntaiset luottamusvälit laskettiin korottamalla potenssiin määrittämiss tuloksen LS-keskiarvojen ja vastaavien luottamusvälien ero, perustuen analyysiin logaritmitransformoiduista analyysituloksista käyttäen lineaarista regressiomallia, jossa kovariaatteina ovat lähtötilanteen logaritmitransformoidut neutraloivat titterit, lähtötilanteen jälkeinen infektiostatus, ja rokoteryhmä.
- SARS-CoV-2 NT50 määritettiin käyttämällä validoitua 384-kuoppaista määrittämiss alustaa (alkuperäinen kanta [USA WA1/2020, eristetty tammikuussa 2020] ja Omicron B.1.1.529 -alavariantti BA.4/BA.5).

*Immunogeenisuus vähintään 12-vuotiailla osallistujilla – tehosteannoksen (neljännen annoksen) jälkeen*

Tutkimuksen 5 alaryhmän analyysissä 105 12–17-vuotiasta osallistujaa, 297 18–55 vuotiasta osallistujaa, ja 286 vähintään 56-vuotiasta osallistujaa, jotka olivat aiemmin saaneet kahden annoksen Comirnaty-perussarjan ja tehosteannoksen, saivat Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -tehosteen (neljännen annoksen). 12–17 vuotiaista osallistujista 75,2 %, 18–55 vuotiaista osallistujista 71,7 %, ja vähintään 56-vuotiasta osallistujista 61,5 % oli lähtötilanteessa SARS-CoV-2-positiivisia.

Analyysit, jotka perustuivat 50 % Omicron BA.4-5:stä ja referenssikannasta neutraloivien vasta-ainetitterien (NT50) arviointiin vähintään 56-vuotiailla osallistujilla, jotka saivat Original/Omicron BA.4-5 -tehosteen (neljännen annoksen) tutkimuksessa 5, verrattuna osallistujien alaryhmään tutkimuksesta 4, jotka saivat Comirnaty-tehosteen (neljännen annoksen), osoittivat Comirnaty Original/Omicron BA.4-5:n paremmuuden (superiority) geometrinen keskiarvojen suhteen (GMR) osalta suhteessa Comirnaty-valmisteseen, ja samanveroisuuden perustuen eroihin serovasteprosenteissa anti-Omicron BA.4-5 -vasteen osalta, ja samanveroisuuden referenssikantaa vastaan muodostuneen immuunivasteen osalta, GMR:n perusteella (taulukko 3).

NT-50-analyysit Omicron BA.4/BA.5:tä vastaan 18–55-vuotiailla osallistujilla, verrattuna vähintään 56-vuotiaisiin osallistujiin, jotka saivat Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -tehosteen (neljäs annos) tutkimuksessa 5, osoittivat samanveroisuuden anti-Omicron BA.4-5 -vasteen suhteen 18–55-vuotiailla, verrattuna vähintään 56-vuotiaisiin osallistujiin, sekä geometrinen keskiarvojen suhteen (GMR) että serovasteprosenttien erojen suhteen (taulukko 3).

Tutkimuksessa arvioitiin myös anti-Omicron BA.4-5 SARS-CoV-2-vasteen ja referenssikantaa vastaan muodostuneen vasteen NT-50-taso ennen rokotusta ja 1 kuukausi rokotuksen jälkeen osallistujilla, jotka saivat tehosteen (neljäs annos) taulukko 4).

**Taulukko 3. SARS-CoV-2 GMT:t (NT50) ja ero serovasteessa prosenttiyksikköinä osallistujilla 1 kuukauden kuluttua rokotussarjasta – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tutkimuksesta 5 ja Comirnaty tutkimuksen 4 alaryhmästä – osallistujat, joilla oli tai ei ollut todisteita SARS-CoV-2 infektiosta – arviointikelpoinen immunogeenisuuspopulaatio**

SARS-CoV-2 GMT:t (NT50) 1 kuukausi rokotussarjan jälkeen								
SARS-CoV-2-neutralointimääritys	Tutkimus 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Tutkimuksen 4 alaryhmä Comirnaty		Ikäryhmien vertailu	Rokoteryhmien vertailu
	18–55-vuotiaat		Vähintään 56- vuotiaat		Vähintään 56- vuotiaat		Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 18–55- vuotiaat ≥ 56- vuotiaat	≥ 56-vuotiaat Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 /Comirnaty
	n <sup>a</sup>	GMT <sup>c</sup> (95 % CI <sup>c</sup> )	n <sup>a</sup>	GMT <sup>b</sup> (95 % CI <sup>b</sup> )	n <sup>a</sup>	GMT <sup>b</sup> (95 % CI <sup>b</sup> )	GMR <sup>c</sup> (95 % CI <sup>c</sup> )	GMR <sup>c</sup> (95 % CI <sup>c</sup> )
	Omicron BA.4-5 - NT50 (titteri) <sup>d</sup>	297	4 455,9 (3 851,7, 5 154,8)	284	4 158,1 (3 554,8, 4 863,8)	282	938,9 (802,3, 1 098,8)	0,98 (0,83, 1,16) <sup>e</sup>
Referenssikanta – NT50 (titteri) <sup>d</sup>	-	-	286	16 250,1 (14 499,2, 18 212,4)	289	10 415,5 (9 366,7, 11 581,8)	-	1,38 (1,22, 1,56) <sup>g</sup>
<b>Serovasteen saaneiden osallistujien prosentiosuuksien erot 1 kuukausi rokotussarjan jälkeen</b>								

	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Tutkimuksen 4 alaryhmä Comirnaty	Ikäryhmien vertailu	Rokoteryhmien vertailu ≥ 56-vuotiaat	
	18–55-vuotiaat		Vähintään 56- vuotiaat		Vähintään 56- vuotiaat	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 18–55- vuotiaat/≥ 56	Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 /Comirnaty	
SARS-CoV-2- neutralointi- määrittäminen	N <sup>h</sup>	n <sup>i</sup> (%) (95 % CI <sup>k</sup> )	N <sup>h</sup>	n <sup>i</sup> (%) (95 % CI <sup>k</sup> )	N <sup>h</sup>	n <sup>i</sup> (%) (95 % CI <sup>l</sup> )	Ero <sup>k</sup> (95 % CI <sup>l</sup> )	
Omicron BA.4-5 - NT50 (titteri) <sup>d</sup>	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) <sup>m</sup>	26,77 (19,59, 33,95) <sup>n</sup>

Lyhenteet: CI = luottamusväli; GMR = geometristen keskiarvojen suhde; GMT = geometrinen keskititteri; LLOQ = alempi määrittämysraja; LS: pienin neliösumma; NT50 = 50 % neutraloiva titteri; SARS CoV-2 = koronavirus 2:n aiheuttama vaikea akuutti hengitystieoireyhtymä.

Huomautus: Serovaste määriteltiin ≥ 4-kertaistumiseksi lähtötilanteesta. Jos lähtötilanteen arvo jäi LLOQ:n alapuolelle, rokotteen jälkeen tehdyssä mittauksessa saatu tulos ≥ 4 × LLOQ määriteltiin serovasteeksi.

- n = Osallistujien lukumäärä, joilta oli saatavilla päteviä ja varmoja määrittäytuloksia tietyssä määrittäyksissä annettuna näytteenoton ajankohtana.
- GMT-arvot ja kaksisuuntaiset 95 %:n luottamusvälit laskettiin korottamalla potenssiin titterien logaritmikeskiarvot ja vastaavat luottamusvälit (perustuu Studentin t-jakaumaan). LLOQ:n alapuolelle jäävien määrittäytulosten arvoksi määriteltiin 0,5 × LLOQ.
- GMR-arvot ja kaksisuuntaiset 95 %:n luottamusvälit laskettiin korottamalla potenssiin LS-keskiarvojen ja vastaavien luottamusvälien ero, perustuen logaritmisesti muunnettujen neutraloivien titterien analyysiin, jossa käytettiin lineaarista regressiomallia, termeinä lähtötilanteen neutraloiva titteri (logaritminen asteikko) ja rokoteryhmä tai ikäryhmä.
- SARS-CoV-2 NT50 määriteltiin käyttämällä validoitua 384-kuoppaista määrittäysalustaa (alkuperäinen kanta [USA-WA1/2020, eristetty tammikuussa 2020] ja Omicron B.1.1.529 -alavariantti BA.4/BA.5).
- Samanveroisuus todetaan, jos GMR:n kaksisuuntaisen 95 %:n luottamusvälin alaraja on yli 0,67.
- Paremmuus todetaan, jos GMR:n kaksisuuntaisen 95 %:n luottamusvälin alaraja on yli 1.
- Samanveroisuus todetaan, jos GMR:n kaksisuuntaisen 95 %:n luottamusvälin alaraja on yli 0,67 ja GMR:n piste-estimaatti on ≥ 0,8.
- N = Niiden osallistujien lukumäärä, joilla on päteviä ja varmoja määrittäytuloksia tietyssä määrittäyksessä sekä ajankohtana ennen rokotusta ja annettuna näytteenoton ajankohtana. Tämä arvo on nimittäjä prosenttiosuuden laskemisessa.
- n = Niiden osallistujien lukumäärä, joilla on serovaste tietyssä määrittäyksessä annettuna näytteenoton ajankohtana.
- Eksakti kaksisuuntainen luottamusväli, joka perustuu Clopper-Pearsonin menetelmään.
- Suhteellisten osuuksien ero, joka ilmaistaan prosenttilukuna.
- Kaksisuuntainen luottamusväli, joka perustuu Miettisen ja Nurmisen menetelmällä lasketulle suhteellisten osuuksien erolle, ositettu lähtötilanteen neutraloivan titterin kategorian mukaan (< mediaani, ≥ mediaani) Lähtötilanteen neutraloivien tittereiden mediaani laskettiin perustuen yhdistettyihin tietoihin kahdessa vertailuryhmässä.
- Samanveroisuus todetaan, jos serovasteen saaneiden osallistujien prosenttiosuuksien eron kaksisuuntaisen 95 % luottamusvälin alaraja on > -10 %.
- Samanveroisuus todetaan, jos serovasteen saaneiden osallistujien prosenttiosuuksien eron kaksisuuntaisen 95 % luottamusvälin alaraja on > -5 %.

**Taulukko 4. Tittereiden geometriset keskiarvot – Tutkimuksen 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -alaryhmät –ennen tehostetta (neljäs annos) ja 1 kuukausi tehosteen jälkeen – vähintään 12-vuotiaat osallistujat – todisteita tai ei todisteita infektioista – arviointikelpoinen immunogeenisuus -populaatio**

SARS-CoV-2-neutralointimääritys	Näytteenoton ajankohta <sup>a</sup>	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5					
		12–17-vuotiaat		18–55-vuotiaat		Vähintään 56-vuotiaat	
		n <sup>b</sup>	GMT <sup>c</sup> (95 % CI <sup>c</sup> )	n <sup>b</sup>	GMT <sup>c</sup> (95 % CI <sup>c</sup> )	n <sup>b</sup>	GMT <sup>c</sup> (95 % CI <sup>c</sup> )
Omicron BA.4-5 – NT50 (titteri) <sup>d</sup>	Ennen rokotusta	104	1 105,8 (835,1, 1 464,3)	294	569,6 (471,4, 688,2)	284	458,2 (365,2, 574,8)
	1 kuukausi	105	8 212,8 (6 807,3, 9 908,7)	297	4 455,9 (3 851,7, 5 154,8)	284	4 158,1 (3 554,8, 4 863,8)
Referenssikanta – NT50 (titteri) <sup>d</sup>	Ennen rokotusta	105	6 863,3 (5 587,8, 8 430,1)	296	4 017,3 (3 430,7, 4 704,1)	284	3 690,6 (3 082,2, 4 419,0)
	1 kuukausi	105	23 641,3 (20 473,1, 27 299,8)	296	16 323,3 (14 686,5, 18 142,6)	286	16 250,1 (14 499,2, 18 212,4)

Lyhenteet: CI = luottamusväli; GMT = geometrinen keskititteri; LLOQ = alempi määrittämiss raja; NT50 = 50 % neutraloiva titteri; SARS CoV-2 = koronavirus 2:n aiheuttama vaikea akuutti hengitystieoireyhtymä.

- Tutkimussuunnitelmassa määritelty ajankohta verinäytteen ottamiselle.
- n = Osallistujien lukumäärä, joilta oli saatavilla päteviä ja varmoja määrittämiss tuloksia valituille määrittämiss annettuna ajankohtana.
- GMT-arvot ja kaksisuuntaiset 95 %:n luottamusvälit laskettiin korottamalla potenssiin titterien logaritmikeskiarvot ja vastaavat luottamusvälit (perustuu Studentin t-jakaumaan). LLOQ:n alapuolelle jäävien määrittämiss tulosten arvoksi määritettiin  $0,5 \times \text{LLOQ}$ .
- SARS-CoV-2 NT50 määritettiin käyttämällä validoitua 384-kuoppaista määrittämiss alustaa (alkuperäinen kanta [USA-WA1/2020, eristetty tammikuussa 2020] ja Omicron B.1.1.529 -alavariantti BA.4/BA.5).

#### Comirnaty

Tutkimus 2 on vaiheen 1/2/3 monikeskustehotutkimus, joka on satunnaistettu, monikansallinen, lumelääkekontrolloitu, tarkkailijasokkoutettu annoksen löytämiseksi ja rokotekandidaatin valitsemiseksi vähintään 12-vuotiailla henkilöillä tehty tutkimus. Satunnaistus ositettiin iän mukaan: 12–15-vuotiaat, 16–55-vuotiaat ja vähintään 56-vuotiaat niin, että vähintään 40 % osallistujista oli  $\geq 56$ -vuotiaiden ositteessa. Tutkimukseen ei otettu immuunipuutteisia henkilöitä tai henkilöitä, joilla oli aiempi kliininen tai mikrobiologinen COVID-19-diagnoosi. Tutkimukseen otettiin osallistujia, joilla oli hyvässä hoitotasapainossa oleva perussairaus (joka ei edellyttänyt merkittävää hoidon muuttamista tai pahenemisvaiheen vuoksi sairaalahoitoa 6 viikon aikana ennen tutkimukseen rekrytointia), sekä osallistujia, joilla oli tunnetusti hoitotasapainossa oleva HIV-infektio, hepatiitti C -virus (HCV) tai hepatiitti B -virus (HBV).

#### *Teho vähintään 16-vuotiailla henkilöillä – 2 annoksen jälkeen*

Tutkimuksen 2 vaiheen 2/3 osiossa, joka perustui 14. marraskuuta 2020 mennessä kertyneisiin tietoihin, noin 44 000 osallistujaa satunnaistettiin tasaisesti saamaan joko kaksi ensimmäistä käyttöön hyväksyttyä COVID-19-mRNA-rokoteannosta tai kaksi lumerokoteannosta. Tehoanalyyseissa oli mukana henkilöitä, jotka saivat toisen rokotuksen 19–42 vuorokauden kuluttua ensimmäisestä rokotuksesta. Suurin osa (93,1 %) rokotteiden saajista sai toisen annoksen 19-23 vuorokautta ensimmäisen annoksen jälkeen. Osallistujia on suunniteltu seurattavan enintään 24 kuukautta 2. annoksen jälkeen COVID-19-suojan turvallisuuden ja tehon arvioimiseksi. Kliinisessä tutkimuksessa lumerokote ja COVID-19-mRNA-rokote voitiin antaa vähintään 14 vuorokautta ennen influenssarokotetta tai vähintään 14 vuorokautta sen jälkeen. Kliinisessä tutkimuksessa lumerokote tai COVID-19-mRNA-rokote voitiin antaa vähintään 60 vuorokautta ennen veri- tai plasmatuotteiden tai immunoglobuliinien antamista tai vähintään 60 vuorokautta sen jälkeen tutkimuksen päättymiseen asti.

Ensisijaisen päätetapahtuman, tehon, analyysiryhmään sisältyi 36 621 vähintään 12-vuotiasta (18 242 COVID-19-mRNA-rokoteryhmässä ja 18 379 lumerokoteryhmässä), joilla ei ollut merkkejä

aiemmasta SARS-CoV-2-infektiosta 7. päivänä toisen annoksen jälkeen. Lisäksi 134 tutkittavaa oli iältään 16–17 vuotta (66 COVID-19-mRNA-rokoteryhmässä ja 68 lumerokotteen saaneessa ryhmässä) ja 1 616 tutkittavaa vähintään 75-vuotiaita (804 COVID-19 m-RNA-rokoteryhmässä ja 812 lumerokotteen saaneessa ryhmässä).

Ensisijaisen tehoanalyysin hetkellä osallistujia oli seurattu oireisen COVID-19:n varalta yhteensä 2 214 henkilövuotta COVID-19-mRNA-rokoteryhmässä ja yhteensä 2 222 henkilövuotta lumerokoteryhmässä.

Kliinisesti merkityksellisiä eroja ei rokotteen yleisessä tehossa ollut osallistujilla, joilla oli yksi tai useampi samanaikainen vaikean COVID-19:n riskiä lisäävä perussairaus (esim. astma, painoindeksi (BMI)  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, krooninen keuhkosairaus, diabetes mellitus, korkea verenpaine).

Tiedot rokotteen tehosta esitetään taulukossa 5.

**Taulukko 5. Rokotteen teho – COVID-19:n ilmeneminen vähintään 7 vuorokautta 2. annoksen jälkeen ikäryhmittäin – osallistujat, joilla ei ollut todisteita infektiosta ennen kuin 2. annoksesta oli kulunut 7 vuorokautta – arvioitavissa oleva tehopopulaatio (7 vuorokautta)**

<b>COVID-19:n ilmeneminen vähintään 7 vuorokautta 2. annoksen jälkeen osallistujilla, joilla ei ollut todisteita aiemmasta SARS-CoV-2-infektiosta*</b>			
<b>Alaryhmä</b>	<b>COVID-19-mRNA-rokote N<sup>a</sup> = 18 198 tapausta n<sup>1</sup><sup>b</sup> Seuranta-aika<sup>c</sup> (n<sup>2</sup><sup>d</sup>)</b>	<b>Lumerokote N<sup>a</sup> = 18 325 tapausta n<sup>1</sup><sup>b</sup> Seuranta-aika<sup>c</sup> (n<sup>2</sup><sup>d</sup>)</b>	<b>Rokotteen teho % (95 %:n CI)<sup>e</sup></b>
Kaikki osallistujat	8 2,214 (17 411)	162 2,222 (17 511)	95,0 (90,0; 97,9)
16–64-vuotiaat	7 1,706 (13 549)	143 1,710 (13 618)	95,1 (89,6; 98,1)
Vähintään 65-vuotiaat	1 0,508 (3 848)	19 0,511 (3 880)	94,7 (66,7; 99,9)
65–74-vuotiaat	1 0,406 (3 074)	14 0,406 (3 095)	92,9 (53,1; 99,8)
Vähintään 75-vuotiaat	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1; 100,0)

Huomaus: Vahvistetut tapaukset määritettiin käänteistranskriptiopolymeraasiketjureaktiolla (RT-PCR) ja vähintään yhdellä COVID-19:ään viittaavalla oireella [\*Tapauksen määritelmä: (vähintään yksi seuraavista) kuume, uusi tai voimistunut yskä, uusi tai lisääntynyt hengenahdistus, vilunväristykset, uusi tai lisääntynyt lihaskipu, uusi maku- tai hajuaistin häviäminen, kurkkukipu, ripuli tai oksentelu.]

\* Analyysiin sisällyttiin osallistujia, joilla ei ollut serologisia tai virologisia todisteita (ennen kuin viimeisestä annoksesta oli kulunut 7 vuorokautta) aiemmasta SARS-CoV-2-infektiosta (eli negatiivinen N-proteiiniin sitoutuva vasta-aine [seerumi] käynnillä 1, eikä nukleinihappojen amplifikaatiotestillä (NAAT) (nenänielunäyte) todettua SARS-CoV-2-infektiota käynnillä 1 ja 2), ja jotka saivat negatiivisen tuloksen NAAT-testistä (nenänielunäyte) kaikilla aikataulun ulkopuolisilla käynnillä, jotka järjestettiin ennen kuin 2. annoksesta oli kulunut 7 vuorokautta.

a. N = Osallistujien lukumäärä ryhmässä.

b. n<sup>1</sup> = Päätetapahtuman määritelmän saavuttaneiden osallistujien lukumäärä.

c. Kokonaisseuranta-aika 1 000 henkilövuotena kyseisen päätetapahtuman suhteen kaikilla osallistujilla, joilla oli mahdollisuus saavuttaa päätetapahtuma. COVID-19-tapausten keräysjakso alkoi 7 vuorokauden kuluttua annoksen 2 saamisesta ja päättyi seurantajakson loppuun.

d. n<sup>2</sup> = Osallistujien määrä, joilla oli mahdollisuus saavuttaa päätetapahtuma.

e. Rokotteen tehon kaksisuuntainen luottamusväli (CI) määritettiin Clopper-Pearsonin menetelmällä ja on mukautettu seuranta-aikaan. Luottamusväliä (CI) ei ole korjattu kerrannaisuuden osalta.

COVID-19-mRNA-rokotteen teho ensimmäisen COVID-19-sairauden estämisessä vähintään 7 vuorokautta 2. annoksen jälkeen oli 94,6 % (95 %:n luottamusväli 89,6–97,6 %) verrattuna

lumerokotteeseen, kun tutkittiin vähintään 16-vuotiaita, joilla oli tai ei ollut todisteita aiemmasta SARS CoV-2-infektiosta.

Lisäksi ensisijaisen päätetapahtuman alaryhmäanalyysit osoittivat tehon piste-estimaattien olevan samankaltaisia sukupuolesta ja etnisestä ryhmästä riippumatta ja osallistujilla, joilla oli samanaikaisten sairauksiensa takia suuri vaikean COVID-19:n riski.

Päivitettyihin tehoanalyysihin sisällytettiin sokkoutetun lumekontrolloidun seurannan aikana kertyneet uudet vahvistetut COVID-19-tapaukset, ja tehopopulaation osalta ne edustavat enintään 6 kuukauden pituista ajanjaksoa 2. annoksen jälkeen.

Päivitetyt tiedot rokotteen tehosta esitetään taulukossa 6.

**Taulukko 6. Rokotteen teho – COVID-19:n ilmeneminen vähintään 7 vuorokautta 2. annoksen jälkeen ikäryhmittäin – osallistujat, joilla ei ollut todisteita aiemmasta SARS-CoV-2-infektiosta\* ennen kuin 2. annoksesta oli kulunut 7 vuorokautta – arvioitavissa oleva tehopopulaatio (7 vuorokautta) lumekontrolloidun seurantajakson aikana**

<b>Alaryhmä</b>	<b>COVID-19-mRNA-rokote N<sup>a</sup> = 20 998 tapausta n1<sup>b</sup> Seuranta-aika<sup>c</sup> (n2<sup>d</sup>)</b>	<b>Lumerokote N<sup>a</sup> = 21 096 tapausta n1<sup>b</sup> Seuranta-aika<sup>c</sup> (n2<sup>d</sup>)</b>	<b>Rokotteen teho % (95 %:n CI<sup>e</sup>)</b>
Kaikki osallistujat <sup>f</sup>	77 6,247 (20 712)	850 6,003 (20 713)	91,3 (89,0; 93,2)
16–64-vuotiaat	70 4,859 (15 519)	710 4,654 (15 515)	90,6 (87,9; 92,7)
Vähintään 65-vuotiaat	7 1,233 (4 192)	124 1,202 (4 226)	94,5 (88,3; 97,8)
65–74-vuotiaat	6 0,994 (3 350)	98 0,966 (3 379)	94,1 (86,6; 97,9)
Vähintään 75-vuotiaat	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

Huomaus: Vahvistetut tapaukset määritettiin käänneistranskriptiopolymeraasiketjureaktiolla (RT-PCR) ja vähintään yhdellä COVID-19:ään viittaavalla oireella (oireita olivat kuume, uusi tai voimistunut yskä, uusi tai lisääntynyt hengenahdistus, vilunväristykset, uusi tai lisääntynyt lihaskipu, uusi maku- tai hajuaistin häviäminen, kurkkukipu, ripuli, oksentelu).

\* Analyysiin sisällytettiin osallistujia, joilla ei ollut todisteita aiemmasta SARS-CoV-2-infektiosta (eli negatiivinen N-proteiiniin sitoutuva vasta-aine [seerumi] käynnillä 1, eikä NAAT-testillä (nenänielunäyte) todettua SARS-CoV-2-infektiota käynneillä 1 ja 2), ja jotka saivat negatiivisen tuloksen NAAT-testistä (nenänielunäyte) kaikilla aikataulun ulkopuolisilla käynneillä, jotka järjestettiin ennen kuin 2. annoksesta oli kulunut 7 vuorokautta.

- N = Osallistujien lukumäärä ryhmässä.
- n1 = Päätetapahtuman määritelmän saavuttaneiden osallistujien lukumäärä.
- Kokonaisseuranta-aika 1 000 henkilövuotena kyseisen päätetapahtuman suhteen kaikilla osallistujilla, joilla oli mahdollisuus saavuttaa päätetapahtuma. COVID-19-tapausten keräysjakso alkoi 7 vuorokauden kuluttua annoksen 2 saamisesta ja päättyi seurantajakson loppuun.
- n2 = Osallistujien määrä, joilla oli mahdollisuus saavuttaa päätetapahtuma.
- Rokotteen tehon kaksisuuntainen 95 %:n luottamusväli (CI) määritettiin Clopper-Pearsonin menetelmällä ja on mukautettu seuranta-aikaan.
- Mukaan lukien 12–15-vuotiailla osallistujilla vahvistetut tapaukset: COVID-19-mRNA-rokoteryhmässä 0, lumeryhmässä 16.

Päivitetyssä tehoanalyysissä COVID-19-mRNA-rokotteen teho ensimmäisen COVID-19-sairauden estämisessä vähintään 7 vuorokautta 2. annoksen jälkeen oli 91,1 % (95 %:n luottamusväli 88,8–93,0 %) verrattuna lumerokotteeseen aikana, jolloin Wuhan/villityyppi- ja alfavariantit olivat vallitsevia viruskantoja, kun tutkittiin arviointikelpoista tehopopulaatiota, jolla oli tai ei ollut todisteita aiemmasta SARS CoV-2-infektiosta.

Lisäksi päivitetty tehon alaryhmäanalyysit osoittivat tehon piste-estimaattien olevan samankaltaisia sukupuolesta, etnisestä ryhmästä ja maantieteellisestä sijainnista riippumatta ja osallistujilla, joilla oli samanaikaisten sairauksien ja liikalihavuuden takia suuri vaikean COVID-19:n riski.

*Teho vaikean COVID-19-sairauden estämisessä*

Toissijaisten tehon päätetapahtumien päivitetty tehoanalyysit tukivat oletusta, että COVID-19-mRNA-rokotteesta on hyötyä vaikean COVID-19-sairauden estämisessä.

Rokotteen teho vaikean COVID-19-sairauden estämisessä esitetään 13. maaliskuuta 2021 saakka vain osallistujista, jotka olivat tai eivät olleet sairastaneet aiemmin SARS-CoV-2-infektion (taulukko 5), sillä COVID-19-tapausten lukumäärä osallistujilla, joilla ei ollut ollut aiempaa SARS-CoV-2-infektiota, oli sama kuin osallistujilla, jotka olivat tai eivät olleet sairastaneet aiemmin SARS-CoV-2-infektion sekä COVID-19-mRNA-rokotteen saaneissa ryhmässä että lumeryhmässä.

**Taulukko 7. Rokotteen teho – Yhdysvaltain elintarvike- ja lääkeviraston (FDA)\* määritelmän mukaisen vaikean COVID-19-sairauden ilmeneminen osallistujilla, jotka olivat tai eivät olleet sairastaneet aiemmin SARS-CoV-2-infektion 1. annoksen jälkeen tai vähintään 7 vuorokautta 2. annoksen jälkeen lumekontrolloidun seurantajakson aikana**

	<b>COVID-19-mRNA-rokote Tapaukset n1<sup>a</sup> Seuranta-aika (n2<sup>b</sup>)</b>	<b>Lumerokote Tapaukset n1<sup>a</sup> Seuranta-aika (n2<sup>b</sup>)</b>	<b>Rokotteen teho % (95 %:n CI<sup>c</sup>)</b>
1. annoksen jälkeen <sup>d</sup>	1 8,439 <sup>e</sup> (22 505)	30 8,288 <sup>e</sup> (22 435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 vuorokautta 2. annoksen jälkeen <sup>f</sup>	1 6,522 <sup>g</sup> (21 649)	21 6,404 <sup>g</sup> (21 730)	95,3 (70,9; 99,9)

Huomautus: Vahvistetut tapaukset määritettiin käänteistranskriptiopolymeraasiketjureaktiolla (RT-PCR) ja vähintään yhdellä COVID-19:ään viittaavalla oireella (oireita olivat kuume, uusi tai voimistunut yskä, uusi tai lisääntynyt hengenahdistus, vilunväristykset, uusi tai lisääntynyt lihaskipu, uusi maku- tai hajuaistin häviäminen, kurkkukipu, ripuli tai oksentelu).

\* FDA:n määritelmän mukainen vaikea COVID-19 tarkoittaa vahvistettua COVID-19-sairautta ja vähintään yhtä seuraavista:

- levossa vaikean systeemisen sairauden kliinisiä merkkejä (hengitystiheys  $\geq 30$  hengitystä minuutissa, syketiheys  $\geq 125$  lyöntiä minuutissa, happisaturaatio  $\leq 93$  % huoneilmassa merenpinnan korkeudella tai valtimoveren happiosapaineen ja sisäänhengitysilman happipitoisuuden suhde  $< 300$  mmHg)
  - hengitysvajaus [määritellään suurivirtauksisen happihoidon, ei-invasiivisen ventilaation, mekaanisen ventilaation tai veren kehonulkoisen happeuttamisen (ECMO) tarpeeksi]
  - todisteita sokista (systolinen verenpaine  $< 90$  mmHg, diastolinen verenpaine  $< 60$  mmHg tai vasopressorien tarve)
  - merkittävä akuutti munuaisten, maksan tai hermoston toimintahäiriö
  - hoito teho-osastolla
  - kuolema.
- a. n1 = Päätetapahtuman määritelmän saavuttaneiden osallistujien lukumäärä.
- b. n2 = Osallistujien määrä, joilla oli mahdollisuus saavuttaa päätetapahtuma.
- c. Rokotteen tehon kaksisuuntainen luottamusväli (CI) määritettiin Clopper-Pearsonin menetelmällä ja on mukautettu seuranta-aikaan.
- d. Teho arvioitiin 1. annoksen perusteella koko käytettävissä olevasta (modifioidusta hoitoaikeen mukaisesta) tehopopulaatiosta, johon sisältyivät kaikki vähintään yhden tutkimusrokoteannoksen saaneet satunnaistetut osallistajat.
- e. Kokonaisseuranta-aika 1 000 henkilövuotena kyseisen päätetapahtuman suhteen kaikilla osallistujilla, joilla oli mahdollisuus saavuttaa päätetapahtuma. COVID-19-tapausten keräysjakso alkoi 1. annoksen saamisesta ja päättyi seurantajakson loppuun.
- f. Tehon arviointi perustui arviointikelpoiseen tehopopulaatioon (7 vuorokautta), johon sisältyivät kaikki soveltuvat satunnaistetut osallistajat, jotka olivat saaneet kaikki tutkimusrokoteannokset satunnaistetusti ennalta määritetyn aikaikkunan sisällä, ja joilla ei lääkärin arvion mukaan esiintynyt muita merkittäviä poikkeamia tutkimussuunnitelmasta.



- g. Kokonaisseuranta-aika 1 000 henkilövuotena kyseisen päätetapahtuman suhteen kaikilla osallistujilla, joilla oli mahdollisuus saavuttaa päätetapahtuma. COVID-19-tapausten keräysjakso alkoi 7 vuorokauden kuluttua annoksen 2 saamisesta ja päättyi seurantajakson loppuun.

*Teho ja immunogeenisuus 12–15-vuotiailla nuorilla – 2 annoksen jälkeen*

Tutkimuksen 2 alustavassa analyysissä 12–15-vuotiailla nuorilla (seuranta-ajan mediaani oli vähintään 2 kuukautta 2. annoksen jälkeen), joilla ei ollut todisteita aiemmasta infektiosta, rokotteen saaneilla 1 005 osallistujalla ei todettu yhtäkään tautitapausta, kun lumerokotteen saaneilla 978 osallistujalla todettiin 16 tapausta. Tehon piste-estimaatti on 100 % (95 %:n luottamusväli 75,3; 100,0). Niiden osallistujien joukossa, joilla oli tai ei ollut todisteita aiemmasta infektiosta, rokotteen saaneilla 1 119 osallistujalla todettiin 0 tapausta ja lumerokotteen saaneilla 1 110 osallistujalla todettiin 18 tapausta. Myös tämä osoittaa tehon piste-estimaatin olevan 100 % (95 %:n luottamusväli 78,1; 100,0).

Tehoanalyysija päivitettiin lisäämällä sokkoutetun lumelääkekontrolloidun seurantajakson aikana ilmenneitä uusia varmistettuja COVID-19-tapauksia, jolloin tehopopulaation seuranta-aika oli enintään 6 kuukautta 2. annoksen jälkeen.

Tutkimuksen 2 päivitettyssä tehoanalyysissä 12–15-vuotiailla nuorilla, joilla ei ollut todisteita aikaisemmasta infektiosta, 1 057 rokotetun osallistujan joukossa ei esiintynyt lainkaan tapauksia ja 1 030 lumerokotteen saaneen joukossa esiintyi 28 tapausta. Tehon piste-estimaatti on 100 % (95 %:n luottamusväli 86,8; 100,0) aikana, jolloin alfavariantti oli vallitseva viruskanta. Niillä osallistujilla, joilla joko oli tai ei ollut todisteita aikaisemmasta infektiosta, 1 119 rokotetun osallistujan joukossa ei esiintynyt lainkaan tapauksia ja 1 109 lumerokotteen saaneen joukossa esiintyi 30 tapausta. Myös tämä osoittaa tehon piste-estimaatin olevan 100 % (95 %:n luottamusväli 87,5; 100,0).

Tutkimuksessa 2 SARS-CoV-2:n neutraloivien titterien analyysi tehtiin 1 kuukausi toisen annoksen jälkeen osajoukolla, johon valittiin sattumanvaraisesti osallistujia, joilla ei ollut serologisia tai virologisia todisteita aiemmasta SARS-CoV-2-infektiosta siihen mennessä, kun toisen annoksen saamisesta oli kulunut 1 kuukausi. 12–15-vuotiaiden nuorten (n = 190) vastetta verrattiin 16–25-vuotiaiden osallistujien (n = 170) vasteeseen.

12–15-vuotiaiden ikäryhmän ja 16–25-vuotiaiden ikäryhmän geometrinen keskititterien (GMT) suhde oli 1,76 ja 2-tahoinen 95 %:n luottamusväli oli 1,47–2,10. Näin ollen 1,5-kertaisen samanveroisuuden kriteeri täyttyi, koska 2-tahoisin 95 %:n luottamusvälin alempi raja oli > 0,67 geometrinen keskiarvojen suhteen (GMR) osalta.

*Teho ja immunogeenisuus 5–11-vuotiailla (ts. 5-vuotiaista alle 12-vuotiaisiin) lapsilla – 2 annoksen jälkeen*

Tutkimus 3 on faasin 1/2/3 tutkimus, joka koostuu avoimesta rokoteannoksen löytämiseen tähtäävästä osasta (faasi 1) ja monikansallisesta, satunnaistetusta, lumelääke- (keittosuolaliuos) -kontrolloidusta, tarkkailijasokkoutetusta tehoa koskevasta monikeskustutkimuksesta (faasi 2/3), johon kirjautui 5–11-vuotiaita osallistujia. Suurin osa (94,4 %) satunnaistetuista rokotteen saaneista lapsista sai toisen annoksen 19–23 päivää ensimmäisen annoksen jälkeen.

5–11-vuotiaiden lasten, joilla ei ollut todisteita aikaisemmasta SARS-CoV-2-infektiosta, rokotteen tehoa koskevat alustavat tulokset esitetään taulukossa 8. Osallistujilla, joilla oli todisteita aikaisemmasta SARS-CoV-2-infektiosta, ei havaittu COVID-19-tapauksia rokoteriivissä eikä lumeryhmässä.

**Taulukko 8. Rokotteen teho – COVID-19:n ilmeneminen vähintään 7 vuorokautta 2. annoksen jälkeen: Ei todisteita infektiosta ennen kuin 2. annoksesta oli kulunut 7 vuorokautta – Faasi 2/3 – 5–11-vuotiaiden lasten arvioitavissa oleva tehopopulaatio**

<b>Ensimmäisen COVID-19:n ilmeneminen vähintään 7 vuorokautta 2. annoksen jälkeen 5–11-vuotiailla lapsilla, joilla ei ollut todisteita aiemmasta SARS-CoV-2 infektiosta*</b>			
	<b>COVID-19-mRNA-rokote 10 mikrogrammaa /annos N<sup>a</sup>=1 305 tapausta n1<sup>b</sup> Seuranta-aika<sup>c</sup> (n2<sup>d</sup>)</b>	<b>Lumerokote N<sup>a</sup>=663 tapausta n1<sup>b</sup> Seuranta-aika<sup>c</sup> (n2<sup>d</sup>)</b>	<b>Rokotteen teho % (95 %-n CI)</b>
5–11-vuotiaat lapset	3 0,322 (1 273)	16 0,159 (637)	90,7 (67,7; 98,3)

Huomautus: Vahvistetut tapaukset määritettiin käänteistranskriptiopolymeraasiketjureaktiolla (RT-PCR) ja vähintään yhdellä COVID-19:ään viittaavalla oireella (oireita olivat kuume, uusi tai voimistunut yskä, uusi tai lisääntynyt hengenahdistus, vilunväristykset, uusi tai lisääntynyt lihaskipu, uusi maku- tai hajuaistin häviäminen, kurkkukipu, ripuli tai oksentelu).

\* Analyysiin sisällytettiin osallistujia, joilla ei ollut todisteita aiemmasta SARS-CoV-2-infektiosta (eli negatiivinen N-proteiiniin sitoutuva vasta-aine [seerumi] käynnillä 1, eikä nukleiinihappojen amplifikaatiotestillä (NAAT) [nenänielunäyte] todettua SARS-CoV-2-infektiota käynneillä 1 ja 2), ja jotka saivat negatiivisen tuloksen NAAT-testistä (nenänielunäyte) kaikilla aikataulun ulkopuolisilla käynneillä, jotka järjestettiin ennen kuin 2 annoksesta oli kulunut 7 vuorokautta.

- N = Osallistujien lukumäärä ryhmässä.
- n1 = Päätetapahtuman määritelmän saavuttaneiden osallistujien lukumäärä.
- Kokonaisseuranta-aika 1 000 henkilövuotena kyseisen päätetapahtuman suhteen kaikilla osallistujilla, joilla oli mahdollisuus saavuttaa päätetapahtuma. COVID-19-tapausten keräysjakso alkoi 7 vuorokauden kuluttua annoksen 2 saamisesta ja päättyi seurantajakson loppuun.
- n2 = Osallistujien määrä, joilla oli mahdollisuus saavuttaa päätetapahtuma.

Etukäteen määritetyn hypoteesin mukainen tehoanalyysi suoritettiin sokkoutetun lumelääkekontrolloidun seurantajakson aikana ilmenneillä uusilla varmistetuilla COVID-19-tapauksilla, jolloin tehopopulaation seuranta-aika oli enintään 6 kuukautta 2. annoksen jälkeen.

Tutkimuksen 3 tehoanalyysissä 5–11-vuotiailla lapsilla, joilla ei ollut todisteita aikaisemmasta infektiosta, 2 703 rokotetun osallistujan joukossa esiintyi 10 tapausta ja 1 348 lumerokotteen saaneen joukossa esiintyi 42 tapausta. Tehon piste-estimaatti on 88,2 % (95 %-n luottamusväli 76,2; 94,7) aikana, jolloin deltavariantti oli vallitseva viruskanta. Niillä osallistujilla, joilla joko oli tai ei ollut todisteita aikaisemmasta infektiosta, 3 018 rokotetun osallistujan joukossa esiintyi 12 tapausta ja 1 511 lumerokotteen saaneen joukossa esiintyi 42 tapausta. Tehon piste-estimaatti on 85,7 % (95 %-n luottamusväli 72,4; 93,2).

Tutkimuksessa 3 SARS-CoV-2:n 50 % neutraloivien titterien (NT50) analyysi tehtiin 1 kuukausi toisen annoksen jälkeen osajoukolla, johon valittiin sattumanvaraisesti osallistujia, ja se osoittautui tehokkaaksi vertailtaessa (immunobridging) tutkimuksen 3 faasiin 2/3 osallistuneiden 5–11-vuotiaiden (5-vuotiaista alle 12-vuotiaisiin) lasten immuunivasteita tutkimuksen 2 faasiin 2/3 osallistuneiden 16–25-vuotiaiden osallistujien immuunivasteisiin. Osallistujilla ei ollut serologista tai virologista todisteita aikaisemmasta SARS-CoV2-infektiosta enintään 1 kuukausi toisen annoksen jälkeen, joten he täyttivät ennalta määritellyt vertailukelpoisuutta (immunobridging) koskevat kriteerit sekä geometristen keskiarvojen suhteen (GMR) että serovasteiden välisen eron osalta, kun serovaste määriteltiin SARS-CoV-2:n NT50-arvon  $\geq 4$ -kertaistumiseksi lähtötilanteesta (ennen 1. annosta).

5–11-vuotiaiden (5-vuotiaista alle 12-vuotiaisiin) lasten SARS-CoV-2:n NT50-arvon GMR 1 kuukausi toisen annoksen jälkeen suhteessa 16–25-vuotiaisiin nuoriin aikuisiin oli 1,04 (kaksisuuntainen 95 %-n luottamusväli: 0,93; 1,18). Niistä osallistujista, joilla ei ollut todisteita aikaisemmasta SARS-CoV-2-infektiosta enintään 1 kuukausi toisen annoksen jälkeen, 5–11-vuotiaista lapsista 99,2 %:lla ja 16–

25-vuotiaista osallistujista 99,2 %:lla todettiin serovaste 1 kuukausi toisen annoksen saamisen jälkeen. Kahden ikäryhmän (lapset – nuoret aikuiset) välinen ero serovasteen saaneiden osallistujien osuudessa oli 0,0 % (kaksitahoinen 95 %:n luottamusväli: -2,0 %; 2,2 %). Nämä tiedot esitetään taulukossa 9.

**Taulukko 9. 50 % neutraloivan titterin geometristen keskiarvojen suhteen ja serovasteen saaneiden osallistujien prosenttiosuuksien erojen yhteenveto – 5–11-vuotiaiden lasten (Tutkimus 3) ja 16–25-vuotiaiden osallistujien (Tutkimus 2) vertailu – osallistujat, joilla ei ollut todisteita infektiosta enintään 1 kuukausi toisen annoksen jälkeen – immunobridging-osajoukko – Faasi 2/3 – arviointikelpoinen immunogeenisuuspopulaatio**

		COVID-19-mRNA-rokote		5–11-vuotiaat/ 16–25-vuotiaat	
		10 mikrogrammaa /annos 5–11-vuotiaat N <sup>a</sup> =264	30 mikrogrammaa /annos 16–25-vuotiaat N <sup>a</sup> =253		
	Aikapiste <sup>b</sup>	GMT <sup>c</sup> (95 %:n CI <sup>c</sup> )	GMT <sup>c</sup> (95 %:n CI <sup>c</sup> )	GMR <sup>d</sup> (95 %:n CI <sup>d</sup> )	Täytti immunobridging- tavoitteen <sup>e</sup> (K/E)
<b>Geometrinen keskiarvo, 50 % neutraloiva titteri<sup>f</sup> (GMT<sup>c</sup>)</b>	1 kk 2. annoksen jälkeen	1 197,6 (1 106,1; 1 296,6)	1 146,5 (1 045,5; 1 252,2)	1,04 (0,93; 1,18)	K
	Aikapiste <sup>b</sup>	n <sup>g</sup> (%) (95% CI <sup>h</sup> )	n <sup>g</sup> (%) (95% CI <sup>h</sup> )	Ero % <sup>i</sup> (95 %:n CI <sup>d</sup> )	Täytti immunobridging- tavoitteen <sup>k</sup> (K/E)
<b>Serovaste-prosentti (%) 50 % neutraloivalle titterille<sup>f</sup></b>	1 kk 2. annoksen jälkeen	262 (99,2) (97,3; 99,9)	251 (99,2) (97,2; 99,9)	0,0 (-2,0; 2,2)	K

Lyhenteet: CI = luottamusväli; GMR = geometristen keskiarvojen suhde; GMT = geometrinen keskititteri; LLOQ = alempi määrittelyraja; NAAT = nukleinihappojen amplifikaatiotesti; NT50 = 50 % neutraloiva titteri; SARS-CoV-2 = koronavirus 2:n aiheuttama vaikea akuutti hengitystieoireyhtymä.

Huomautus: Analyysiin sisällytettiin osallistujat, joilla ei ollut serologisia tai virologisia todisteita (enintään 1 kuukausi toisen annoksen jälkeen otettu verinäyte) aiemmasta SARS-CoV-2-infektiosta (eli negatiivinen N-proteiiniin sitoutuva vasta-aine [seerumi] 1. annoksen käynnillä ja 1 kuukausi toisen annoksen jälkeen, eikä NAAT-testillä [nenänielunäyte] todettua SARS-CoV-2-infektiota) 1. ja 2. annoksen käynneillä ja jotka saivat negatiivisen tuloksen NAAT-testistä (nenänielunäyte) kaikilla aikataulun ulkopuolisilla käynneillä enintään 1 kuukausi toisen annoksen jälkeen.

Huomautus: Serovaste määriteltiin NT50-arvon  $\geq 4$ -kertaistumiseksi lähtötilanteesta (ennen 1. annosta). Jos lähtötilanteen arvo jäi LLOQ:n alapuolelle, rokotteen jälkeen tehdyssä mittauksessa saatu tulos  $\geq 4 \times$  LLOQ määriteltiin serovasteeksi.

- N = Osallistujien lukumäärä, joilta oli saatavilla päteviä ja varmoja määrittelytuloksia ennen rokotetta ja 1 kuukauden kohdalla toisen annoksen jälkeen. Näitä arvoja käytettiin nimittäjinä serovasteita koskevissa prosenttiosuuslaskuissa.
- Tutkimussuunnitelmassa määritelty ajankohta verinäytteen ottamiselle.
- GMT-arvot ja kaksisuuntaiset 95 %:n luottamusvälit laskettiin korottamalla potenssiin titterien logaritrikeskiarvot ja vastaavat luottamusvälit (perustuu Studentin t-jakaumaan). LLOQ:n alapuolelle jäävien määrittelytulosten arvoksi määritettiin  $0,5 \times$  LLOQ.
- GMR-arvot ja kaksisuuntaiset 95 %:n luottamusvälit laskettiin korottamalla potenssiin määrittelytulosten logaritmit (5–11-vuotiaat – 16–25-vuotiaat) ja vastaavat luottamusvälit (perustuu Studentin t-jakaumaan).
- GMT:in perustuva vertailukelpoisuus (immunobridging) todettiin, jos GMR:n kaksisuuntaisen 97,5 %:n luottamusvälin alaraja oli  $> 0,67$  ja GMR:n piste-estimaatti oli  $\geq 0,80$ .
- SARS-CoV-2:n NT50 määritettiin SARS-CoV-2-viruksen mNeonGreen-mikroneutralisaatiomäärityksellä. Määrityksessä käytetään USA\_WA1/2020-kannasta johdettua fluoresoivaa raportojavirusta, ja viruksen neutralisaatio luetaan Vero-soluista muodostuvasta yksisolukerroksesta. Näytteen NT50 määritetään resiprookkiseksi seerumilaimennokseksi, jossa 50 % viruksista on neutraloitu.

- g. n = Niiden osallistujien lukumäärä, joilla todettiin NT50:n perustuva serovaste 1 kuukausi 2. annoksen jälkeen.
- h. Eksakti kaksisuuntainen luottamusväli, joka perustuu Clopper-Pearsonin menetelmään.
- i. Suhteellisten osuuksien ero, joka ilmaistaan prosenttilukuna (5–11-vuotiaat – 16–25-vuotiaat).
- j. Kaksisuuntainen luottamusväli, joka perustuu Miettisen ja Nurmisen menetelmällä lasketulle suhteellisten osuuksien erolle, ilmaistaan prosenttilukuna.
- k. Serovasteiden prosenttiosuuksiin perustuva vertailukelpoisuus (immunobridging) todettiin, jos serovasteiden eron kaksisuuntaisen 95 %:n luottamusvälin alaraja on suurempi kuin -10,0 %.

#### *Immunogeenisuus 5–11-vuotiailla (5-vuotiaista alle 12-vuotiaisiin) lapsilla – tehosteannoksen jälkeen*

Comirnaty-tehosteannos annettiin satunnaisesti valituille 401 tutkittavalle tutkimuksessa 3. Tehosteannoksen teho 5–11-vuotiailla pääteltiin immunogeenisuuden perusteella. Immunogeenisuutta arvioitiin NT50-arvolla suhteessa SARS-CoV-2-vertailukantaan (USA\_WA1/2020). Analyysissa, jossa 1 kuukausi tehosteannoksen jälkeen saatua NT50-arvoa verrattiin ennen tehosteannosta saatuun NT50-arvoon, todettiin GMT:n merkittävää nousua 5–11-vuotiailla tutkittavilla, joilla ei ollut serologisia tai virologisia todisteita aikaisemmasta SARS-CoV-2-infektiosta enintään 1 kuukausi 2. annoksen ja tehosteannoksen jälkeen. Analyysin yhteenveto esitetään taulukossa 10.

**Taulukko 10. Geometrinen keskititterien yhteenveto – NT50 – osallistujat, joilla ei ollut todisteita infektiosta – faasi 2/3 – immunogeenisuusryhmä – 5–11-vuotiaat – arviointikelpoinen immunogeenisuuspopulaatio**

	Aikapiste <sup>a</sup>		1 kuukausi tehosteannoksen jälkeen/ 1 kuukausi 2. annoksen jälkeen
	1 kuukausi tehosteannoksen jälkeen (n <sup>b</sup> =67)	1 kuukausi 2. annoksen jälkeen (n <sup>b</sup> =96)	
Määrittäminen	GMT <sup>c</sup> (95 %:n CI <sup>c</sup> )	GMT <sup>c</sup> (95 %:n CI <sup>c</sup> )	GMR <sup>d</sup> (95 %:n CI <sup>d</sup> )
SARS-CoV-2-neutralointimääritys - NT50 (titteri)	2 720,9 (2 280,1; 3247,0)	1 253,9 (1 116,0; 1 408,9)	2,17 (1,76; 2,68)

Lyhenteet: CI = luottamusväli; GMR = geometrinen keskiarvojen suhde; GMT = geometrinen keskititteri; LLOQ = alempi määrittämiss raja; NT50 = 50 % neutraloiva titteri; SARS-CoV-2 = koronavirus 2:n aiheuttama vaikea akuutti hengitystieoireyhtymä.

- a. Tutkimussuunnitelmassa määritelty ajankohta verinäytteen ottamiselle.
- b. n = Osallistujien lukumäärä, joilta oli saatavilla päteviä ja varmoja määrittäytuloksia valituille määrittäyksille annettuna ajankohtana.
- c. GMT-arvot ja kaksisuuntaiset 95 %:n luottamusvälit laskettiin korottamalla potenssiin titterien logaritmikeskiarvot ja vastaavat luottamusvälit (perustuu Studentin t-jakaumaan). LLOQ:n alapuolelle jäävien määrittäytulosten arvoksi määritettiin  $0,5 \times \text{LLOQ}$ .
- d. GMR-arvot ja kaksisuuntaiset 95 %:n luottamusvälit laskettiin korottamalla potenssiin titterien logaritmien keskierot (1 kuukausi tehosteannoksen jälkeen miinus 1 kuukausi 2. annoksen jälkeen) ja vastaavat luottamusvälit (perustuu Studentin t-jakaumaan).

#### Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Comirnaty-valmisteen käytöstä COVID-19:n estämisessä kaikissa pediatrisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

## 5.2 Farmakokinetiikka

Ei oleellinen.

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten ei-kliiniset tiedot eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

#### Yleinen toksisuus

Kun rotille annettiin Comirnaty-rokote lihakseen (3 täyttä ihmisille tarkoitettua annosta kerran viikossa, mikä johti suhteellisesti korkeampiin tasoihin rotilla painoeron vuoksi), niillä ilmeni injektiokohdan turvotusta ja punoitusta sekä valkosolumäärän nousua (mukaan lukien basofiilit ja eosinofiilit), mikä viittaa tulehdusvasteeseen sekä portaalialueen hepatosyyttien vakuolisoitumiseen ilman todisteita maksavauriosta. Kaikki muutokset olivat palautuvia.

#### Genotoksisuus/karsinogeenisuus

Genotoksisuus- tai karsinogeenisuustutkimuksia ei tehty. Rokotteen komponenttien (lipidit ja mRNA) ei odoteta olevan genotoksisesti potentteja.

#### Lisääntymistoksisuus

Lisääntymis- ja kehitystoksisuutta tutkittiin rotilla yhdistetyssä hedelmällisyys- ja kehitystoksisuustutkimuksessa, jossa naarasrotat saivat lihakseen Comirnaty-rokotteen ennen parittelua ja tiineyden aikana (4 täyttä ihmisille tarkoitettua annosta, mikä johti suhteessa korkeampiin tasoihin rotissa painoeron vuoksi, aina parittelua edeltävästä päivästä 21 tiineyden päivään 20 asti). SARS-CoV-2:n neutraloiva vasta-ainevaste näkyi emorotissa alkaen ajasta ennen parittelua tutkimuksen päättymiseen eli synnytyksen jälkeiseen päivään 21 asti sekä sikiöissä ja poikasissa. Rokotteeseen liittyviä vaikutuksia naaraan hedelmällisyyteen, raskauteen tai alkion, sikiön tai poikasen kehittymiseen ei ollut. Tietoja Comirnaty-rokotteen istukkaan siirtymisestä tai erittymisestä ihmisen rintamaitoon ei ole saatavilla.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

((4-hydroksibutyryyli)atsanediyyli)di(heksaani-6,1-diiyyli)di(2-heksyylidekanoaatti) (ALC-0315)

2-[(polyetyleeniglykoli)-2000]-N,N-ditetradekyyliasetamidi (ALC-0159)

1,2-distearoyyli-sn-glysero-3-fosfokoliini (DSPC)

Kolesteroli

Trometamoli

Trometamolihydrokloridi

Sakkarooosi

Injektionesteisiin käytettävä vesi

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

### 6.3 Kesto aika

Avaamaton injektio pullo:

Pakastettu injektio pullo

18 kuukautta säilytettynä lämpötilassa –90... –60 °C.

Rokote vastaanotetaan pakastettuna lämpötilassa –90... –60 °C. Pakastettuja rokotteita voi säilyttää joko lämpötilassa –90... –60 °C tai 2–8 °C vastaanottamisen jälkeen.

### *Kerta-annosinjektiopullot*

Kun rokotetta säilytetään pakastettuna lämpötilassa  $-90...-60\text{ °C}$ , 10 kerta-annosinjektiopulloa sisältävä rokotepakkaus voidaan sulattaa lämpötilassa  $2-8\text{ °C}$  kahdessa tunnissa tai yksittäiset injektiopullot voidaan sulattaa huoneenlämmössä (enintään  $30\text{ °C}$ ) 30 minuutissa.

### *Moniannosinjektiopullot*

Kun rokotetta säilytetään pakastettuna lämpötilassa  $-90...-60\text{ °C}$ , 10 moniannosinjektiopulloa sisältävä rokotepakkaus voidaan sulattaa lämpötilassa  $2-8\text{ °C}$  kuudessa tunnissa tai yksittäiset injektiopullot voidaan sulattaa huoneenlämmössä (enintään  $30\text{ °C}$ ) 30 minuutissa.

### Sulatettu injektiopullo

10 viikkoa, kun säilytetään ja kuljetetaan lämpötilassa  $2-8\text{ °C}$  18 kuukauden kestoajan sisällä.

- Kun rokote siirretään säilytettäväksi lämpötilassa  $2-8\text{ °C}$ , päivitetty viimeinen käyttöpäivä on kirjoitettava ulkopakkaukseen ja rokote käytettävä tai hävitettävä tähän päivitettyyn viimeiseen käyttöpäivään mennessä. Alkuperäinen viimeinen käyttöpäivä on yliviivattava.
- Jos rokote vastaanotetaan lämpötilassa  $2-8\text{ °C}$ , se on säilytettävä lämpötilassa  $2-8\text{ °C}$ . Ulkopakkaukseen on oltava päivitetty viimeinen käyttöpäivä, jonka tulee olla jääkaapissa säilyttämisen viimeinen käyttöpäivä, ja alkuperäisen viimeisen käyttöpäivän on oltava yliviivattu.

Ennen käyttöä avaamattomia injektiopulloja voi säilyttää enintään 12 tuntia lämpötilassa  $8-30\text{ °C}$ . Sulatettuja injektiopulloja voi käsitellä huoneenvalossa.

### **Sulatuksen jälkeen rokotetta ei saa pakastaa uudelleen.**

### Lämpötilapoikkeaman käsittely jääkaapissa säilyttämisen aikana

- Säilyvyystiedot osoittavat, että avaamaton injektiopullo säilyy stabiilina enintään 10 viikkoa säilytettäessä lämpötilassa  $-2...2\text{ °C}$ , 10 viikon ( $2-8\text{ °C}$ ) säilytysjakson aikana.
- Säilyvyystiedot osoittavat, että injektiopulloa voidaan säilyttää enintään 24 tuntia lämpötilassa  $8...30\text{ °C}$ , sisältäen enintään 12 tuntia ensimmäisen annoksen ottamisen jälkeen.

Nämä tiedot on tarkoitettu ohjeeksi terveydenhuollon ammattilaisille ainoastaan ohimenevän lämpötilapoikkeaman tapauksessa.

### Avattu injektiopullo

Kemiallisen ja fysikaalisen käytönaikaisen säilyvyyden on osoitettu olevan 12 tuntia lämpötilassa  $2-30\text{ °C}$ , mukaan lukien enintään 6 tunnin pituinen kuljetusaika. Mikrobiologiselta kannalta valmiste on käytettävä välittömästi, ellei avausmenetelmä sulje pois mikrobikontaminaation mahdollisuutta. Jos sitä ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

## **6.4 Säilytys**

Säilytä pakastettuna lämpötilassa  $-90...-60\text{ °C}$ .  
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Säilytyksen aikana on minimoitava altistus valaistukselle ja vältettävä altistusta suoralle auringonvalolle ja ultraviolettivalolle.

Sulatettamisen ja ensimmäisen avauksen jälkeinen lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

Comirnaty Omicron XBB.1.5 -dispersio toimitetaan 2 ml:n läpinäkyvässä injektiopullossa (tyypin I lasia), jossa on tulppa (synteettistä bromobutyylimukiamia) ja muovinen sininen napsautuskorkki sekä alumiinitiviste.

Yksi kerta-annosinjektiopullo sisältää yhden 0,3 ml:n annoksen, katso kohdat 4.2 ja 6.6.

Yksi moniannosinjektiopullo (2,25 ml) sisältää kuusi 0,3 ml:n annosta, ks. kohdat 4.2 ja 6.6.

Kerta-annosinjektiopullon pakkauskoko: 10 injektiopulloa.

Moniannosinjektiopullon pakkauskoot: 10 injektiopulloa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiseksi ja muut käsittelyohjeet

### Käsittelyohjeet ennen käyttöä

Terveydenhuollon ammattilaisen on valmistettava Comirnaty Omicron XBB.1.5 aseptisellä tekniikalla, jotta valmistetun dispersion steriiliys voidaan varmistaa.

- **Tarkista**, että injektiopullossa on **muovinen sininen korkki** ja että valmisteen nimi on **Comirnaty Omicron XBB.1.5 (10 mikrogrammaa)/annos injektioneste, dispersio** (5–11-vuotiaat lapset).
- Jos injektiopullossa on toisen valmisteen nimi etiketissä, katso kyseisen valmistemuodon valmisteyhteenvetoa.
- Jos injektiopullo säilytetään pakastettuna, sisältö on sulatettava ennen käyttöä. Pakastetut injektiopullot on siirrettävä sulamaan tilaan, jonka lämpötila on 2–8 °C. Injektiopullojen on oltava kokonaan sulaneita ennen käyttöä.
  - Kerta-annosinjektiopullot: 10 kerta-annosinjektiopulloa sisältävän pakkauksen sulamiseen voi kulua 2 tuntia.
  - Moniannosinjektiopullot: 10 moniannosinjektiopulloa sisältävän pakkauksen sulamiseen voi kulua 6 tuntia.
- Kun injektiopullot siirretään säilytykseen lämpötilaan 2–8 °C, pahvikotelon viimeinen käyttöpäivä on päivitettävä.
- Avaamattomat injektiopullot voidaan **säilyttää enintään 10 viikon ajan lämpötilassa 2–8 °C**, jos pakkaukseen painettu viimeinen käyttöpäivämäärä (EXP) ei ylitä.
- Yksittäisiä pakastettuja injektiopulloja voi vaihtoehtoisesti sulattaa 30 minuutin ajan enintään 30 °C:n lämpötilassa.
- Ennen käyttöä avaamatonta injektiopulloa voidaan säilyttää korkeintaan 12 tuntia enintään 30 °C:n lämpötilassa. Sulatettuja injektiopulloja voi käsitellä huoneenvalossa.

### 0,3 ml:n annosten valmisteleminen

- Sekoita kääntelemällä varovasti ylösalaisin 10 kertaa ennen käyttöä. Ei saa ravistaa.
- Ennen sekoitusta sulatettu dispersio voi sisältää valkoisia tai vaaleita läpinäkymättömiä hajanaisia hiukkasia.
- Sekoittamisen jälkeen rokotteen pitäisi olla väritöntä tai hieman opalisoivaa dispersiota, jossa ei näy hiukkasia. Älä käytä rokotetta, jos siinä näkyy hiukkasia tai värimuutoksia.
- Tarkista, onko kyseessä kerta- vai moniannosinjektiopullo, ja noudata soveltuvia alla olevia ohjeita:
  - Kerta-annosinjektiopullot
    - Vedä yksi 0,3 ml:n annos rokotetta.
    - Hävitä injektiopullo ja mahdollinen yli jäänyt määrä.
  - Moniannosinjektiopullot
    - Yksi moniannosinjektiopullo sisältää kuusi 0,3 ml:n annosta.
    - Puhdista injektiopullon tulppa kertakäyttöisellä antiseptisellä vanulapulla noudattaen aseptistä tekniikkaa.
    - Vedä ruiskuun 0,3 ml Comirnaty Omicron XBB.1.5 -valmistetta 5–11-vuotiaille lapsille.

Jotta yhdestä injektiopullostsa saataisiin vedettyä kuusi annosta, on käytettävä **pienen kuolleiden tilavuuden ruiskuja ja/tai neuloja**. Ruisku- ja neulayhdistelmän kuollut tilavuus ei saa olla yli 35 mikrolitraa. Jos käytetään vakioruiskuja ja -neuloja, liuosta ei ehkä ole riittävästi, jotta yhdestä injektiopullostsa voitaisiin vetää kuudes annos.

- Jokaisessa annoksessa on oltava 0,3 ml rokotetta.

- Jos injektiopullossa jäljellä olevasta määrästä ei voida saada täyttä 0,3 ml:n annosta, hävitä injektiopullo ja mahdollinen yli jäänyt määrä.
- Kirjaa asianomainen päivämäärä/kellonaika injektiopulloon. Hävitä käyttämätön rokote 12 tunnin sisällä ensimmäisen annoksen ottamisesta.

#### Hävittäminen

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

BioNTech Manufacturing GmbH  
An der Goldgrube 12  
55131 Mainz  
Saksa  
Puhelin: +49 6131 9084-0  
Faksi: +49 6131 9084-2121  
service@biontech.de

### **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

#### Kerta-annosinjektiopullot

EU/1/20/1528/022

#### Moniannosinjektiopullot

EU/1/20/1528/023

### **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 21. joulukuuta 2020  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 10. lokakuuta 2022

### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.



▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 mikrogrammaa/annos injektiokonsentraatti, dispersiota varten COVID-19-mRNA-rokote

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Tämä on moniannosinjektiopullo, jossa on punaruskea korkki, ja jonka sisältö on laimennettava ennen käyttöä.

Yksi injektiopullo (0,4 ml) sisältää kymmenen 0,2 ml:n annosta laimennuksen jälkeen, ks. kohdat 4.2 ja 6.6.

Yksi annos (0,2 ml) sisältää 3 mikrogrammaa rakstotsinameraania, COVID-19-mRNA-rokotetta (nukleosidimuokattu, pakattuna lipidinanopartikkeleihin).

Rakstotsinameraani on yksijuosteinen lähetti-RNA (mRNA), jossa on päätelty 5'-pää. Lähetti-RNA on tuotettu käyttämällä solutonta *in vitro* -transkriptiota vastaavista DNA-templaateista, jotka koodaavat SARS-CoV-2-viruksen (Omicron XBB.1.5) piikkiproteiinia (S).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokonsentraatti, dispersiota varten (steriili konsentraatti).  
Rokote on valkoinen tai vaalea pakastettu dispersio (pH: 6,9–7,9).

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 mikrogrammaa/annos injektiokonsentraatti, dispersiota varten, on tarkoitettu 6 kuukauden – 4 vuoden ikäisten lasten ja imeväisten aktiiviseen immunisaatioon SARS-CoV-2-viruksen aiheuttamaa COVID-19:ää vastaan.

Tätä rokotetta on käytettävä viranomaisten suositusten mukaisesti.

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

6 kuukauden – 4 vuoden ikäiset lapset ja imeväiset, jotka eivät aikaisemmin ole saaneet COVID-19-perussarjaa tai aikaisempaa SARS-COV-2-infektiota

Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 mikrogrammaa/annos injektoidaan laimentamisen jälkeen lihakseen 3 annoksen (kukin 0,2 ml) perussarjana. Toinen annos on suositeltavaa antaa 3 viikkoa ensimmäisen annoksen jälkeen ja kolmas annos aikaisintaan 8 viikkoa toisen annoksen jälkeen (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Jos lapsi täyttää 5 vuotta perussarjan annosten välillä, perussarja annetaan loppuun samalla 3 mikrogramman annoksella.

6 kuukauden – 4 vuoden ikäiset lapset ja imeväiset, jotka ovat aikaisemmin saaneet COVID-19-perussarjan tai aikaisemman SARS-COV-2-infektion

Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 mikrogrammaa/annos injektoidaan laimentamisen jälkeen lihakseen yksittäisenä 0,2 ml:n annoksena (kukin 0,2 ml) perussarjana 6 kuukauden – 4 vuoden ikäisille lapsille ja imeväisille.

Jos henkilö on aikaisemmin saanut COVID-19-rokotuksen, Comirnaty Omicron XBB.1.5 annetaan vähintään 3 kuukautta viimeisimmän COVID-19-rokotuksen jälkeen.

Vaikeasti immuunipuutteiset, 6 kuukauden – 4 vuoden ikäiset

Vaikeasti immuunipuutteisille henkilöille voidaan antaa lisäannoksia kansallisten suositusten mukaisesti (ks. kohta 4.4).

Vaihtokelpoisuus

Perussarja voi koostua joko Comirnaty-, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5- tai Comirnaty Omicron XBB.1.5 -valmisteista (tai yhdistelmästä), mutta sen ei pidä ylittää perussarjaan tarvittavien annosten kokonaismäärää. Perussarja pitää antaa vain kerran.

Comirnaty-valmisteen vaihtokelpoisuutta muiden valmistajien COVID-19-rokotteiden kanssa ei ole varmistettu.

Pediatriset potilaat

Valmisteesta on olemassa pediatria annosmuotoja, jotka on tarkoitettu 5–11-vuotiaille lapsille. Katso lisätietoja muiden valmisteiden valmisteyhteenvedosta.

Rokotteen turvallisuutta ja tehoa alle 6 kuukauden ikäisten imeväisten hoidossa ei ole vielä varmistettu.

Antotapa

Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 mikrogrammaa/annos injektiokonsentraatti, dispersiota varten, annetaan lihakseen laimennuksen jälkeen (ks. kohta 6.6).

Comirnaty Omicron XBB.1.5 -injektiopullot sisältävät laimennuksen jälkeen kymmenen 0,2 ml:n annosta rokotetta. Jotta yhdestä injektiopullosta saataisiin vedettyä 10 annosta, on käytettävä pienen kuolleen tilavuuden ruiskuja ja/tai neuloja. Ruisku- ja neulayhdistelmän kuollut tilavuus ei saa olla yli 35 mikrolittraa. Jos käytetään vakioruiskuja ja -neuloja, liuosta ei ehkä ole riittävästi, jotta yhdestä injektiopullosta voitaisiin vetää kymmenes annos. Ruiskun ja neulan tyypistä riippumatta:

- jokaisessa annoksessa on oltava 0,2 ml rokotetta
- jos injektiopullossa jäljellä olevasta määrästä ei voida saada täyttä 0,2 ml:n annosta, hävitä injektiopullo ja mahdollinen yli jäänyt määrä
- älä yhdistä eri injektiopulloista yli jäänyttä rokotetta keskenään.

Suositteltu pistoskohta 6 kuukauden – alle 12 kuukauden ikäisillä imeväisillä on reiden anterolateraalinen puoli. Yhden vuoden ikäisillä ja sitä vanhemmilla suositeltu pistoskohta on joko reiden anterolateraalinen puoli tai hartialihäs.

Rokotetta ei saa pistää verisuoneen (i.v.), subkutaanisti (ihon alle) eikä intradermaalisti (ihonsisäisesti).

Rokotetta ei saa sekoittaa samassa ruiskussa muiden rokotteiden tai lääkevalmisteiden kanssa.

Ks. kohdasta 4.4 tehtävät varotoimet ennen rokotteen antamista.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet rokotteen sulattamisesta, käsittelemisestä ja hävittämisestä.

### 4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

#### Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyuden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja erännumero dokumentoitava selkeästi.

#### Yleisiä suosituksia

##### Yliherkkyys ja anafylaksia

Anafylaksiatapauksia on raportoitu. Asianmukainen hoito ja valvonta on aina oltava saatavilla anafylaktisen reaktion varalta rokotteen antamisen jälkeen.

Huolellista tarkkailua vähintään 15 minuutin ajan suositellaan rokottamisen jälkeen. Henkilöille, jotka ovat saaneet anafylaktisen reaktion aikaisemmasta Comirnaty-annoksesta, ei pidä antaa uutta rokoteannosta.

##### Sydänlihastulehdus ja sydänpussitulehdus

Riski sydänlihastulehdukseen ja sydänpussitulehdukseen Comirnaty-rokotuksen jälkeen on suurentunut. Nämä sairaudet voivat kehittyä jo muutaman päivän kuluessa rokotuksesta, ja niitä on ilmennyt pääasiassa 14 vuorokauden kuluessa. Niitä on havaittu useimmiten toisen rokotuksen jälkeen, ja yleisimmin nuorilla miehillä (ks. kohta 4.8). Saatavissa olevat tiedot osoittavat, että useimmat potilaat toipuvat. Joissakin tapauksissa tarvittiin tehohoitoa, ja kuolemaan johtaneita tapauksia on todettu.

Terveydenhuollon ammattilaisten on seurattava rokotettuja valppaasti sydänlihastulehduksen ja sydänpussitulehduksen merkkien ja oireiden varalta. Rokotettuja (vanhempineen ja huoltajineen) on kehotettava hakeutumaan välittömästi lääkäriin, jos heille kehittyy sydänlihastulehdukseen tai sydänpussitulehdukseen viittaavia oireita, kuten (äkillistä ja jatkuvaa) rintakipua, hengenahdistusta tai sydämentykytystä rokotuksen jälkeen.

Terveydenhuollon ammattilaisten on perehdyttävä ohjeisiin ja/tai kysyttävä neuvoa asiantuntijoilta sairauden diagnosoimista ja hoitamista varten.

##### Ahdistukseen liittyvät reaktiot

Ahdistukseen liittyviä reaktioita, kuten vasovagaalisia reaktioita (synkopee), hyperventilaatiota tai stressiin liittyviä reaktioita (esim. huimaus, sydämentykytys, sykkeen kiihtyminen, verenpaineen muutokset, parestesia, hypestesia ja hikoilu), voi ilmetä itse rokotustoimenpiteen yhteydessä. Stressiin liittyvät reaktiot ovat tilapäisiä ja korjaantuvat itsestään. Rokotettavia tulee kehottaa kertomaan mahdollisista oireista rokottajalle, jotta ne voidaan arvioida. On tärkeää, että on varauduttu estämään pyörtymisen aiheuttamat loukkaantumiset.

##### Samanaikainen sairaus

Rokotteen antamista on lykättävä, jos rokotettavalla on akuutti vaikea kuumesairaus tai akuutti infektio. Lievä infektio ja/tai matala kuume eivät ole syy viivästyttää rokottamista.

##### Trombosytopenia ja hyytymishäiriöt

Kuten muutkin lihakseen annettavat injektiot, rokote on annettava varoen henkilöille, jotka saavat antikoagulanttihoitoa tai joilla on trombosytopenia tai muu hyytymishäiriö (kuten hemofilia), koska näillä henkilöillä voi ilmetä verenvuotoa tai mustelmia lihaksensisäisen pistoksen jälkeen.

### Immuunipuutteiset henkilöt

Rokotteen tehoa ja turvallisuutta ei ole arvioitu immuunipuutteisilla henkilöillä, kuten immunosuppressiohoitoa saavilla. Comirnaty Omicron XBB.1.5 -rokotteen teho voi olla heikompi immuunipuutteisilla yksilöillä.

### Suojan kesto

Rokotteen aikaansaaman suojan kestoa ei tunneta, koska sitä vielä määritetään meneillään olevissa kliinisissä tutkimuksissa.

### Rokotteen tehon rajoitukset

Kuten kaikkien rokotteiden kohdalla, Comirnaty Omicron XBB.1.5 -rokote ei ehkä suojaa kaikkia rokotteen saajia. Rokotetut eivät ehkä ole täysin suojattuja ennen kuin 7 vuorokautta rokotuksen jälkeen.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Samanaikaista Comirnaty Omicron XBB.1.5 -rokotteen antoa muiden rokotteiden kanssa ei ole tutkittu.

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 mikrogrammaa/annos injektiokonsentraattia, dispersiota varten, ei ole tarkoitettu yli 5 vuoden ikäisille henkilöille.

Katso tiedot käytöstä yli 5 vuoden ikäisillä henkilöillä muiden annosmuotojen valmisteyhteenvedoista.

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Comirnaty Omicron XBB.1.5 -valmisteella ei ole haitallista vaikutusta tai on vain vähäinen vaikutus ajokykyyn, kykyyn pyöräillä ja koneidenkäyttökykyyn. Jotkin kohdassa 4.8 mainituista vaikutuksista voivat kuitenkin väliaikaisesti vaikuttaa ajokykyyn, kykyyn pyöräillä tai koneidenkäyttökykyyn.

## **4.8 Haittavaikutukset**

### Turvallisuusprofiilin yhteenvedo

Comirnaty Omicron XBB.1.5 -valmisteen turvallisuus pääteltiin aiempia Comirnaty-rokotteita koskevien turvallisuustietojen perusteella.

### Comirnaty

#### *6–23 kuukauden ikäiset imeväiset – 3 annoksen jälkeen*

Tutkimuksen 3 (faasi 2/3) analyysissä oli mukana 1 776 iältään 6–23 kuukautta vanhaa imeväistä (1 178 sai ensimmäistä käyttöön hyväksytyä Comirnaty 3 mikrogrammaa -valmistetta ja 598 sai lumelääkettä). Sökkoutetun, lumekontrolloidun seurantajakson tiedonkeruun päättymispäivään 29. huhtikuuta 2022 mennessä kerätyn datan mukaan 3 annoksen perusrokotesarjan saaneiden 570:n iältään 6–23 kuukautta vanhan imeväisen (386 sai Comirnaty 3 mikrogrammaa -valmistetta ja 184 sai lumelääkettä) kolmannen annoksen jälkeisen seurannan mediaanikesto oli 1,3 kuukautta.

Yleisimmät haittavaikutukset niillä 6–23 kuukauden ikäisillä imeväisillä, jotka saivat yhdenkin perusrokotesarjaan kuuluvan annoksen, olivat ärtyisyys (> 60 %), uneliaisuus (> 40 %), ruokahalun heikentyminen (> 30 %), aristus injektiokohdassa (> 20 %), injektiokohdan punoitus ja kuume (> 10 %).

#### *2–4-vuotiaat lapset – 3 annoksen jälkeen*

Tutkimuksen 3 (faasi 2/3) analyysissä oli mukana 2 750 iältään 2–4-vuotiaasta lasta (1 835 sai Comirnaty 3 mikrogrammaa -valmistetta ja 915 sai lumelääkettä) Sökkoutetun, lumekontrolloidun

seurantajakson tiedonkeruun päättymispäivään 29. huhtikuuta 2022 mennessä kerätyn datan mukaan 3 annoksen perusrokotesarjan saaneiden 886:n iältään 2–4 vuotta vanhan lapsen (606 sai Comirnaty 3 mikrogrammaa -valmistetta ja 280 sai lumelääkettä) kolmannen annoksen jälkeisen seurannan mediaanikesto oli 1,4 kuukautta.

Yleisimmät haittavaikutukset niillä 2–4-vuotiailla lapsilla, jotka saivat yhdenkin perusrokotesarjaan kuuluvan annoksen, olivat kipu injektiokohdassa ja väsymys (> 40 %), injektiokohdan punoitus ja kuume (> 10 %).

#### *5–11-vuotiaat (5-vuotiaista alle 12-vuotiaisiin) lapset – 2 annoksen jälkeen*

Tutkimuksessa 3 yhteensä 3 109 5–11-vuotiaista lasta sai vähintään yhden Comirnaty 10 mikrogrammaa -annoksen ja yhteensä 1 538 5–11-vuotiaista lasta sai lumerokotteen. Tutkimuksen 3 analyysihetkellä, kun tiedonkeruun määräpäivä oli 20. toukokuuta 2022, yhteensä 2 206:ta (1 481 Comirnaty 10 mikrogrammaa -valmistetta saanutta ja 725 lumerokotteen saanutta) lasta oli seurattu vähintään 4 kuukautta toisen annoksen saamisen jälkeen lumelääkekontrolloidun sokkoutetun seurantajakson aikana. Tutkimukseen 3 kuuluva turvallisuuden arviointi on käynnissä.

Comirnaty-valmisteen yleinen turvallisuusprofiili 5–11-vuotiailla osallistujilla oli samankaltainen kuin vähintään 16-vuotiailla osallistujilla. Yleisimmät haittavaikutukset kaksi annosta saaneilla 5–11-vuotiailla lapsilla olivat injektiokohdan kipu (> 80 %), väsymys (> 50 %), päänsärky (> 30 %), injektiokohdan punoitus ja turvotus ( $\geq$  20 %), lihaskipu, vilunväristykset ja ripuli (> 10 %).

#### *5–11-vuotiaat (5-vuotiaista alle 12-vuotiaisiin) lapset – tehosteannoksen jälkeen*

Tutkimuksen 3 alaryhmässä yhteensä 401 iältään 5–11-vuotiaista lasta sai Comirnaty 10 mikrog -tehosteannoksen vähintään 5 kuukautta (vaihteluväli 5–9 kuukautta) perussarjan saamisen jälkeen. Tutkimuksen 3 faasien 2/3 alaryhmän analyysi perustuu tiedonkeruun katkaisupäivään, 22. maaliskuuta 2022 mennessä kerättyihin tietoihin (seuranta-ajan mediaani 1,3 kuukautta).

Tehosteannoksen yleinen turvallisuusprofiili vastasi perussarjan jälkeen havaittua turvallisuusprofiilia. 5–11-vuotiaiden lasten yleisimmät haittavaikutukset olivat injektiokohdan kipu (> 70 %), väsymys (> 40 %), päänsärky (> 30 %), lihaskipu, vilunväristykset, injektiokohdan punoitus ja turvotus (> 10 %).

#### *12–15-vuotiaat nuoret – 2 annoksen jälkeen*

Tutkimuksen 2 pitkän aikavälin turvallisuusseurannan analyysiin sisältyneistä nuorista 2 260 (1 131 Comirnaty -ryhmässä ja 1 129 lumeryhmässä) oli 12–15-vuotiaita. Näistä nuorista 1 559:ää (786:ta Comirnaty-ryhmässä ja 773:a lumeryhmässä) on seurattu vähintään 4 kuukauden ajan toisen annoksen jälkeen.

Comirnaty-valmisteen yleinen turvallisuusprofiili 12–15-vuotiailla nuorilla oli samankaltainen kuin vähintään 16-vuotiailla osallistujilla. 12–15-vuotiaiden, 2 annosta saaneiden nuorten yleisimpiä haittavaikutuksia olivat injektiokohdan kipu (> 90 %), väsymys ja päänsärky (> 70 %), lihaskipu ja vilunväristykset (> 40 %), nivelsärky ja kuume (> 20 %).

#### *Vähintään 16-vuotiaat osallistajat – 2 annoksen jälkeen*

Tutkimuksessa 2 yhteensä 22 026 vähintään 16-vuotiaista koehenkilöä sai ainakin yhden Comirnaty 30 mikrogrammaa -annoksen ja yhteensä 22 021 vähintään 16-vuotiaista koehenkilöä sai lumerokotteen (mukaan lukien rokotusryhmän 138 ja lumerokoteryhmän 145 nuorta 16- ja 17-vuotiaista). Yhteensä 20 519 vähintään 16-vuotiaista koehenkilöä sai kaksi Comirnaty-annosta.

Tutkimuksen 2 analyysihetkellä, kun tiedonkeruun määräpäivä oli 13. maaliskuuta 2021 lumekontrolloidun sokkoutetun seurantajakson osalta ja tiedonkeruu päättyi viimeistään koehenkilöiden sokkoutuksen purkamispäivämäärään, yhteensä 25 651 (58,2 %) vähintään 16-vuotiaista koehenkilöä (13 031 Comirnaty-valmistetta saanutta ja 12 620 lumerokotteen saanutta) oli seurattu  $\geq$  4 kuukautta toisen annoksen jälkeen. Tässä arvioinnissa oli mukana yhteensä 15 111 henkilöä (7 704 Comirnaty-valmistetta saanutta ja 7 407 lumerokotteen saanutta), joiden ikä oli 16–

55 vuotta, ja yhteensä 10 540 vähintään 56-vuotiaasta (5 327 Comirnaty-valmistetta saanutta ja 5 213 lumerokotteen saanutta).

Vähintään 16-vuotiaiden, 2 annosta saaneiden henkilöiden yleisimpiä haittavaikutuksia olivat injektiokohdan kipu (> 80 %), väsymys (> 60 %), päänsärky (> 50 %), lihaskipu (> 40 %), vilunväristykset (> 30 %), nivelsärky (> 20 %), kuume ja injektiokohdan turvotus (> 10 %). Haittavaikutukset olivat yleensä voimakkuudeltaan lieviä tai keskivaikeita ja hävisivät muutaman päivän kuluessa rokottamisesta. Korkeampaan ikään liittyi hieman alhaisempi reaktogeenisuuden esiintymistiheys.

545 Comirnaty-rokotteen saaneen vähintään 16-vuotiaan tutkittavan, jotka olivat SARS-CoV-2-seroposiitivisia lähtötilanteessa, turvallisuusprofiili oli samankaltainen kuin väestöllä yleisesti.

#### *Vähintään 12-vuotiaat tutkittavat – tehosteannoksen jälkeen*

Tutkimuksen 2 vaiheeseen 2/3 osallistuneista 306:sta iältään 18–55-vuotiaasta aikuisesta koostunut alaryhmä, joka oli saanut alkuperäisen 2 annosta sisältävän Comirnaty-perussarjan, sai Comirnaty-tehosteannoksen noin 6 kuukautta (vaihteluväli 4,8–8,0 kuukautta) toisen annoksen jälkeen. Tehosteannoksen saaneiden osallistujien seuranta-ajan mediaani oli 8,3 kuukautta (vaihteluväli 1,1–8,5 kuukautta) ja 301 osallistujaa oli seurattu  $\geq 6$  kuukautta tehosteannoksen saamisesta tiedonkeruun määräpäivään saakka (22. marraskuuta 2021).

Tehosteannoksen yleinen turvallisuusprofiili oli samankaltainen kuin 2 annoksen jälkeen todettu turvallisuusprofiili. 18–55-vuotiaiden tutkittavien yleisimpiä haittavaikutuksia olivat injektiokohdan kipu (> 80 %), väsymys (> 60 %), päänsärky (> 40 %), lihaskipu (> 30 %), vilunväristykset ja nivelsärky (> 20 %).

Tutkimuksessa 4, joka oli lumekontrolloitu tehostetutkimus, vähintään 16-vuotiaat tutkimuksesta 2 rekrytoidut osallistujat saivat Comirnaty-tehosteannoksen (5 081 osallistujaa) tai lumerokotteen (5 044 osallistujaa) vähintään 6 kuukautta toisen Comirnaty-annoksen jälkeen. Tehosteannoksen saaneiden osallistujien seuranta-ajan mediaani sokkoutetussa lumelääkekontrolloidussa seurannassa oli 2,8 kuukautta (vaihteluväli 0,3–7,5 kuukautta) tehosteannoksen saamisesta tiedonkeruun määräpäivään saakka (8. helmikuuta 2022). Näistä 1 281 osallistujaa (895 Comirnaty-valmistetta saanutta ja 386 lumelääkettä saanutta) on seurattu  $\geq 4$  kuukautta Comirnaty-tehosteannoksen saamisen jälkeen. Comirnaty-valmisteseen liittyviä uusia haittavaikutuksia ei löydetty.

Tutkimuksen 2 vaiheeseen 2/3 osallistuneista 825:stä iältään 12–15-vuotiaasta nuoresta koostunut alaryhmä, joka oli saanut alkuperäisen 2 annosta sisältävän Comirnaty-perussarjan, sai Comirnaty-tehosteannoksen noin 11,2 kuukautta (vaihteluväli 6,3–20,1 kuukautta) toisen annoksen jälkeen. Tehosteannoksen saaneiden osallistujien seuranta-ajan mediaani oli 9,5 kuukautta (vaihteluväli 1,5–10,7 kuukautta) tiedonkeruun määräpäivään saakka (3. marraskuuta 2022). Comirnaty-valmisteseen liittyviä uusia haittavaikutuksia ei löydetty.

*Tehosteannos, kun perussarja on annettu jollakin toisella myyntiluvallisella COVID-19-rokotteella*  
Viidessä itsenäisessä tutkimuksessa, jotka koskivat Comirnaty-tehosteannoksen käyttöä henkilöillä, jotka olivat saaneet perussarjan jollakin toisella myyntiluvallisella COVID-19-rokotteella (heterologinen tehosteannos), ei havaittu uusia turvallisuuteen liittyviä tekijöitä (ks. kohta 5.1).

#### *Omikronia vastaan mukautettu Comirnaty*

##### *6–23 kuukauden ikäiset imeväiset – tehosteannoksen jälkeen (neljäs annos)*

Tutkimuksen 6 (faasi 3) alaryhmässä 39 6–23 kuukauden ikäistä osallistujaa, jotka olivat saaneet 3 Comirnaty-annosta, saivat Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mikrogrammaa) -tehosteen (neljännen annoksen) 2,1–8,6 kuukautta kolmannen annoksen jälkeen. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -tehosteannoksen (neljännen annoksen) saaneiden osallistujien mediaaniseuranta-aika oli vähintään 1,7 kuukautta.

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5-tehosteen (neljäs annos) yleinen turvallisuusprofiili vastasi kolmen annoksen jälkeen havaittua turvallisuusprofiilia. Yleisimmät haittavaikutukset 6–

23 kuukauden ikäisillä osallistujilla olivat ärtyisyys (> 20 %), alentunut ruokahalu (> 10 %) ja uneliaisuus (> 10 %).

#### *2–4-vuotiaat lapset – tehosteannoksen jälkeen (neljäs annos)*

Tutkimuksen 6 (faasi 3) alaryhmässä 124 2–4-vuotiasta osallistujaa, jotka olivat saaneet 3 Comirnaty-annosta, saivat Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mikrogrammaa) -tehosteen 2,2–8,6 kuukautta kolmannen annoksen jälkeen. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -tehosteannoksen (neljännen annoksen) saaneiden osallistujien mediaaniseuranta-aika oli vähintään 1,8 kuukautta.

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5-tehosteen (neljäs annos) yleinen turvallisuusprofiili vastasi kolmen annoksen jälkeen havaittua turvallisuusprofiilia. Yleisimmät haittavaikutukset 2–4-vuotiailla osallistujilla olivat pistoskohdan kipu (> 30 %) ja väsymys (> 20 %).

#### *5–11-vuotiaat lapset (ts. 5-vuotiaista alle 12-vuotiaisiin) – tehosteannoksen jälkeen (neljäs annos)*

Tutkimuksen 6 (faasi 3) alaryhmässä 113 5–11-vuotiasta osallistujaa, jotka olivat saaneet 3 Comirnaty-annosta, saivat Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogrammaa) -tehosteen (neljännen annoksen) 2,6–8,5 kuukautta kolmannen annoksen jälkeen. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -tehosteannoksen (neljännen annoksen) saaneiden osallistujien mediaaniseuranta-aika oli vähintään 1,6 kuukautta.

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5-tehosteen (neljäs annos) yleinen turvallisuusprofiili vastasi kolmen annoksen jälkeen havaittua turvallisuusprofiilia. Yleisimmät haittavaikutukset 5–11-vuotiailla osallistujilla olivat pistoskohdan kipu (> 60 %), väsymys (> 40 %), päänsärky (> 20 %) ja lihaskipu (> 10 %).

#### *Vähintään 12-vuotiaat osallistujat – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -tehosteannoksen jälkeen (neljäs annos)*

Tutkimuksen 5 (faasi 2/3) alaryhmässä 107 12–17-vuotiasta osallistujaa, 313 18–55-vuotiasta tutkittavaa ja 306 vähintään 56-vuotiasta tutkittavaa, jotka olivat saaneet 3 Comirnaty-annosta, saivat Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 mikrogrammaa) -tehosteen 5,4–16,9 kuukautta kolmannen annoksen jälkeen. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -tehosteannoksen (neljännen annoksen) saaneiden osallistujien mediaaniseuranta-aika oli vähintään 1,5 kuukautta.

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5-tehosteen (neljäs annos) yleinen turvallisuusprofiili vastasi kolmen annoksen jälkeen havaittua turvallisuusprofiilia. Yleisimmät haittavaikutukset vähintään 12-vuotiailla osallistujilla olivat pistoskohdan kipu (> 60 %), väsymys (> 50 %), päänsärky (> 40 %), lihaskipu (> 20 %), vilunväreet (> 10 %) ja nivelkipu (> 10 %).

Taulukko vähintään 6 kuukauden ikäisillä esiintyneistä haittavaikutuksista Comirnaty-valmisteen ja Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -valmisteen kliinisten tutkimusten ja Comirnaty-valmisteen myyntiintulon jälkeisen kokemuksen perusteella

Kliinisissä tutkimuksissa havaitut haittavaikutukset on lueteltu alla seuraavien esiintymistiheysluokkien mukaisesti: Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), Yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), Melko harvinainen ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ), Harvinainen ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ), Hyvin harvinainen ( $< 1/10\,000$ ), Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

**Taulukko 1. Vähintään 6 kuukauden ikäisillä esiintyneet haittavaikutukset Comirnaty-valmisteen ja Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -valmisteen kliinisissä tutkimuksissa ja Comirnaty-valmisteen myyntiintulon jälkeisessä kokemuksessa**

Elinjärjestelmä-luokka	Esiintymistiheys	Haittavaikutus
Veri ja imukudos	Yleinen	Lymfadenopatia <sup>a</sup>
Immuuni-järjestelmä	Melko harvinainen	Yliherkkyysoireet (esim. ihottuma <sup>i</sup> , kutina, nokkosihottuma, angioödeema <sup>b</sup> )
	Tuntematon	Anafylaksia
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Melko harvinainen	Ruokahalun heikentyminen <sup>j</sup>

Psykkiset häiriöt	Hyvin yleinen	Ärtyisyys <sup>k</sup>
	Melko harvinainen	Unettomuus
Hermosto	Hyvin yleinen	Päänsärky, uneliaisuus <sup>k</sup>
	Melko harvinainen	Heitehuimaus <sup>d</sup> ; letargia
	Harvinainen	Akuutti perifeerinen kasvohalvaus <sup>c</sup>
	Tunteeton	Parestesia <sup>d</sup> ; hypestesia <sup>d</sup>
Sydän	Hyvin harvinainen	Sydänlihastulehdus <sup>d</sup> ; sydänpussitulehdus <sup>d</sup>
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Ripuli <sup>d</sup>
	Yleinen	Pahoinvointi, oksentelu <sup>d</sup>
Iho ja ihonalainen kudus	Melko harvinainen	Liikahikoilu, yöhikoilu
	Tunteeton	Erythema multiforme <sup>d</sup>
Luusto, lihakset ja sidekudos	Hyvin yleinen	Nivelsärky, lihaskipu
	Melko harvinainen	Raajakipu <sup>e</sup>
Sukupuolielimet ja rinnat	Tunteeton	Runsas kuukautisvuoto <sup>l</sup>
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Kipu injektio kohdassa, aristus injektio kohdassa <sup>k</sup> väsymys, vilunväristykset, kuume <sup>f</sup> , injektio kohdan turvotus
	Yleinen	Injektio kohdan punoitus <sup>h</sup>
	Melko harvinainen	Voimattomuus, huonovointisuus, injektio kohdan kutina
	Tunteeton	Rokotetun raajan voimakas turvotus <sup>d</sup> , kasvojen turvotus <sup>g</sup>

- 5-vuotiailla ja sitä vanhemmilla tutkittavilla lymfadenopatian esiintymistiheyden raportoitiin olevan suurempi tehosteannoksen jälkeen ( $\leq 2,8\%$ ) kuin ensimmäisten rokoteannosten jälkeen ( $\leq 0,9\%$ ).
- Angioödeeman esiintymistiheysluokka oli harvinainen.
14. marraskuuta 2020 mennessä kliinisten tutkimusten turvallisuusseuranta-aikana akuuttia perifeeristä kasvohalvausta (eli pareesia) raportoitiin neljällä rokotetta saaneella COVID-19-mRNA-rokoteryhmässä. Kasvohalvaus alkoi päivänä 37 ensimmäisen rokoteannoksen jälkeen (rokotettu ei saanut toista annosta) ja päivinä 3, 9 ja 48 toisen annoksen jälkeen. Akuuttia perifeeristä kasvohalvausta (eli pareesia) ei raportoitu lumerokotteen saaneessa ryhmässä.
- Haittavaikutus määritetty myyntiintulon jälkeen.
- Koskee käsivartta, johon rokote annettiin.
- Kuumeen esiintymistiheys oli suurempi 2. annoksen kuin 1. annoksen jälkeen.
- Markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu kasvojen turvotusta rokotteiden saaneilla henkilöillä, joille on aiemmin annettu ihonalaisia täyteaineinjektioita.
- Injektio kohdan punoituksen esiintymistiheys oli suurempi (hyvin yleinen) 6 kuukauden – 11 vuoden ikäisillä tutkittavilla.
- Ihottuman esiintymistiheysluokka oli 6–23 kuukauden ikäisillä tutkittavilla yleinen.
- Ruokahalun heikentymisen esiintymistiheysluokka oli 6–23 kuukauden ikäisillä tutkittavilla hyvin yleinen.
- Ärtyisyys, aristus injektio kohdassa ja uneliaisuus koskevat 6–23 kuukauden ikäisiä tutkittavia.
- Useimmat tapaukset eivät ole olleet vakavia, ja ne ovat olleet ohimeneviä.

#### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

##### Sydänlihastulehdus ja sydänpussitulehdus

Comirnaty-rokotuksen jälkeinen sydänlihastulehduksen riski on suurin nuorilla miehillä (ks. kohta 4.4).

Kahdessa laajassa eurooppalaisessa farmakoepidemiologisessa tutkimuksessa arvioitiin nuorten miesten suurentunutta sairastumisriskiä toisen Comirnaty-annoksen jälkeen. Yksi tutkimus osoitti, että seitsemän päivän kuluttua toisesta annoksesta 12–29-vuotiailla miehillä esiintyi noin 0,265 (95 %:n luottamusväli 0,255–0,275) sydänlihastulehdustapausta enemmän 10 000:ta henkilöä kohti kuin rokottamattomilla henkilöillä. Toinen tutkimus osoitti, että 28 päivän kuluttua toisesta annoksesta 12–



29-vuotiailla miehillä esiintyi noin 0,56 (95 %:n luottamusväli 0,37–0,74) ylimääräistä sydänlihastulehdusta 10 000:ta kohti rokottamattomiin henkilöihin verrattuna.

Rajalliset tiedot viittaavat siihen, että Comirnaty-rokotteen jälkeisen sydänlihaskudoksen syöpäriskejä on alhaisempi 5–11-vuotiailla kuin 12–17 -vuotiailla.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta ja ilmoittavan eränumeron, jos se on saatavilla.

### **4.9 Yliannostus**

Yliannostustietoja on saatavilla 52 tutkittavasta, jotka saivat kliinisessä tutkimuksessa laimennusvirheen vuoksi 58 mikrogrammaa Comirnaty-rokotetta. Rokotteen saaneet eivät raportoineet reaktogeenisuuden tai haittavaikutusten lisääntymisestä.

Yliannostustapauksissa suositellaan tarkkailemaan elintoimintoja ja antamaan oireenmukaista hoitoa.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: rokotteen, virusrokotteet, ATC-koodi: J07BN01

#### Vaikutusmekanismi

Comirnaty-valmisteen nukleosidimuokattu lähetti-RNA on pakattu lipidinanopartikkeleihin, jotka mahdollistavat ei-replikoituvan RNA:n toimittamisen isäntäsoluihin, jotta SARS-CoV-2-viruksen S-antigeenin suora lyhytaikainen ekspressio on mahdollista. mRNA koodaa kalvoankkuroitua täyspitkää S-antigeenia, jossa on kaksi pistemutaatiota keskiheliksissä. Näiden kahden aminohapon mutaatio proliiniksi lukitsee S-proteiinin antigeenisesti suosiolliseen prefuusiokonformaatioon. Rokote saa aikaan sekä neutraloivan vasta-ainevasteen että soluvälitteisen immuunivasteen piikkiantigeenia (S) vastaan. Vasteet voivat suojata COVID-19:ltä.

#### Teho

##### *Omikronia vastaan mukautettu Comirnaty*

*Immunogeenisuus 6 kuukauden – 4 vuoden ikäisillä lapsilla ja imeväisillä – tehosteannoksen (neljäs annos) jälkeen*

Tutkimuksen 6 alaryhmän analyysissä 60 6 kuukauden – 4 vuoden ikäistä osallistujaa, jotka olivat aiemmin saaneet kolme Comirnaty-annosta, 3 mikrogrammaa/annos injektiokonsentraatti, dispersiota varten, saivat Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mikrogrammaa) -tehosteen (neljännen annoksen). Tulokset sisältävät immunogeenisuustiedot 6 kuukauden – 4 vuoden ikäisten osallistujien vertailualaryhmästä tutkimuksessa 3, jotka saivat kolme Comirnaty-annosta, 3 mikrogrammaa/annos injektiokonsentraatti, dispersiota varten.

Yhden kuukauden kuluttua tehosteannoksesta (neljäs annos), Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mikrogrammaa) -tehosteannos sai aikaan suuremmat Omicron BA.4-5 -spesifiset neutraloivat titterit (lähtötalanteen SARS-CoV-2-statuksesta riippumatta), verrattuna tittereihin vertailuryhmässä, joka sai 3 annosta 3 mikrogrammaa/annos injektiokonsentraatti, dispersiota varten. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mikrogrammaa) sai myös aikaan samanlaisia referenssikantaspesifisiä tittereitä verrattuna tittereihin vertailuryhmässä.

Rokotteen immunogeenisuustulokset tehosteannoksen jälkeen 6 kuukauden – 4 vuoden ikäisillä osallistujilla esitetään taulukossa 2.

**Taulukko 2. Geometriset keskititterit – Tutkimuksen 6 alaryhmä – osallistujat, joilla oli tai ei ollut todisteita infektiosta – 6 kuukauden – 4-vuoden ikäiset – arviointikelpoinen immunogeenisuuspopulaatio**

SARS-CoV-2-neutralointimääritys	Ikäryhmä	Näytteenoton ajankohta <sup>a</sup>	Rokoteryhmä (määritetty/satunnaistettu)			
			Tutkimus 6 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 1,5/1,5 mikrog Annos 4 ja 1 kuukausi annoksen 4 jälkeen		Tutkimus 3 Comirnaty 3 mikrog Annos 3 ja 1 kuukausi annoksen 3 jälkeen	
			n <sup>b</sup>	GMT <sup>c</sup> (95 % CI <sup>c</sup> )	n <sup>b</sup>	GMT <sup>c</sup> (95 % CI <sup>c</sup> )
Omicron BA.4-5 - NT50 (titteri) <sup>d</sup>	6 kuukautta – 4 vuotta	Ennen rokotusta	54	192,5 (120,4, 307,8)	54	70,5 (51,1, 97,2)
		1 kuukausi	58	1 695,2 (1 151,8, 2 494,9)	54	607,9 (431,1, 857,2)
Referenssikanta - NT50 (titteri) <sup>d</sup>	6 kuukautta – 4 vuotta	Ennen rokotusta	57	2 678,1 (1 913,0, 3 749,2)	53	776,8 (536,4, 1 125,0)
		1 kuukausi	58	9 733,0 (7 708,2, 12 289,6)	53	9 057,3 (7 223,4, 11 356,8)

Lyhenteet: CI = luottamusväli; GMT = geometrinen keskititteri; LLOQ = alempi määrittämiss raja; NT50 = 50 % neutraloiva titteri; SARS CoV-2 = koronavirus 2:n aiheuttama vaikea akuutti hengitystieoireyhtymä.

- Tutkimussuunnitelmassa määritelty ajankohta verinäytteen ottamiselle.
- n = Osallistujien lukumäärä, joilta oli saatavilla päteviä ja varmoja määrittämiss tuloksia valituille määrittämiss annettuna ajankohtana.
- GMT-arvot ja kaksisuuntaiset 95 %:n luottamusvälit laskettiin korottamalla potenssiin titterien logaritmikeskiarvot ja vastaavat luottamusvälit (perustuu Studentin t-jakaumaan). LLOQ:n alapuolelle jäävien määrittämiss tulosten arvoksi määritettiin  $0,5 \times \text{LLOQ}$ .
- SARS-CoV-2 NT50 määritettiin käyttämällä validoitua 384-kuoppaista määrittämiss alustaa ( alkuperäinen kanta [USA-WA1/2020, eristetty tammikuussa 2020] ja Omicron B.1.1.529 alavariantti BA.4/BA.5).

*Immunogeenisuus 5–11-vuotiailla osallistujilla (ts. 5-vuotiailla – alle 12-vuotiailla) tehosteannoksen (neljäs annos) jälkeen*

Tutkimuksen 6 alaryhmän analyysissä 103 5–11-vuotiaista osallistujaa, jotka olivat aiemmin saaneet kahden annoksen perussarjan ja Comirnaty-tehosteannoksen, saivat Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -tehosteen (neljännen annoksen) Tulokset sisältävät immunogeenisuustiedot 5–11-vuotiaiden osallistujien vertailualaryhmästä tutkimuksessa 3, jotka saivat kolme Comirnaty-annosta. 5–11-vuotiaista osallistujista, jotka saivat neljännen Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -annoksen ja 5–11-vuotiaista osallistujista, jotka saivat kolmannen Comirnaty-annoksen, 57,3 % ja vastaavasti 58,4 % olivat SARS-CoV-2-positiivisia lähtötilanteessa.

Immuunivaste 1 kuukauden kuluttua tehosteannoksen (neljännen annoksen) saamisesta, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 sai aikaan yleisesti samanlaiset Omicron BA.4/BA.5-spesifiset neutraloivat titterit verrattuna tittereihin vertailuryhmässä, joka sai kolme Comirnaty-annosta. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 sai myös aikaan samanlaisia referenssikantaspesifisiä tittereitä vertailuryhmän tittereihin verrattuna.

Rokotteen immunogeenisuustulokset tehosteannoksen jälkeen 5–11-vuotiailla osallistujilla esitetään taulukossa 3.

**Taulukko 3. Tutkimus 6 – Geometristen keskiarvojen suhde ja geometriset keskititterit – osallistujat, joilla oli tai ei ollut todisteita infektiosta – 5–11-vuotiaat – arviointikelpoinen immunogeenisuuspopulaatio**

SARS-CoV-2-neutralointimääritys	Näytteenot on ajankohta <sup>a</sup>	Rokoteryhmä (määrätty/satunnaistettu)				
		Tutkimus 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5) 10 mikrogrammaa Annos 4 ja 1 kuukausi annoksen 4 jälkeen		Tutkimus 3 Comirnaty 10 mikrogrammaa Annos 3 ja 1 kuukausi annoksen 3 jälkeen		Tutkimus 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5)/Comirnaty 10 mikrogrammaa
		n <sup>b</sup>	GMT <sup>c</sup> (95 % CI <sup>c</sup> )	n <sup>b</sup>	GMT <sup>c</sup> (95 % CI <sup>c</sup> )	GMR <sup>d</sup> (95 % CI <sup>d</sup> )
Omicron BA.4-5 - NT50 (titteri) <sup>e</sup>	Ennen rokotusta	102	488,3 (361,9, 658,8)	112	248,3 (187,2, 329,5)	-
	1 kuukausi	102	2 189,9 (1 742,8, 2 751,7)	113	1 393,6 (1 175,8, 1 651,7)	1,12 (0,92, 1,37)
Referenssikanta - NT50 (titteri) <sup>e</sup>	Ennen rokotusta	102	2 904,0 (2 372,6, 3 554,5)	113	1 323,1 (1 055,7, 1 658,2)	-
	1 kuukausi	102	8 245,9 (7 108,9, 9 564,9)	113	7 235,1 (6 331,5, 8 267,8)	-

Lyhenteet: CI = luottamusväli; GMR = geometristen keskiarvojen suhde; GMT = geometrinen keskititteri; LLOQ = alempi määrittämiss raja; LS = pienin neliösumma; N-sitoutuminen = SARS-CoV-2-nukleoproteiinin sitoutuminen; NT50 = 50 % neutraloiva titteri; SARS CoV-2 = koronavirus 2:n aiheuttama vaikea akuutti hengitystieoireyhtymä.

- Tutkimussuunnitelmassa määritelty ajankohta verinäytteen ottamiselle.
- n = Osallistujien lukumäärä, joilta oli saatavilla päteviä ja varmoja määrittämiss tuloksia valituille määrittämiss annettuna ajankohtana.
- GMT-arvot ja kaksisuuntaiset 95 %:n luottamusvälit laskettiin korottamalla potenssiin titterien logaritrikeskiarvot ja vastaavat luottamusvälit (perustuu Studentin t-jakaumaan). LLOQ:n alapuolelle jäävien määrittämiss tulosten arvoksi määritettiin  $0,5 \times \text{LLOQ}$ .
- GMT-arvot ja kaksisuuntaiset luottamusvälit laskettiin korottamalla potenssiin määrittämiss LS-keskiarvojen ja vastaavien luottamusvälien ero, perustuen analyysiin logaritmitransformoiduista analyysituloksista käyttäen lineaarista regressiomallia, jossa kovariaatteina ovat lähtötilanteen logaritmitransformoidut neutraloivat titterit, lähtötilanteen jälkeinen infektiostatus, ja rokoteryhmä.
- SARS-CoV-2 NT50 määritettiin käyttämällä validoitua 384-kuoppaista määrittämiss alustaa (alkuperäinen kanta [USA WA1/2020, eristetty tammikuussa 2020] ja Omicron B.1.1.529 -alavariantti BA.4/BA.5).

#### *Immunogeenisuus vähintään 12-vuotiailla osallistujilla – tehosteannoksen (neljännen annoksen) jälkeen*

Tutkimuksen 5 alaryhmän analyysissä 105 12–17-vuotiaasta osallistujaa, 297 18–55 vuotiaasta osallistujaa, ja 286 vähintään 56-vuotiaasta osallistujaa, jotka olivat aiemmin saaneet kahden annoksen Comirnaty-perussarjan ja tehosteannoksen, saivat Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -tehosteen (neljännen annoksen). 12–17 vuotiaista osallistujista 75,2 %, 18–55 vuotiaista osallistujista 71,7 %, ja vähintään 56-vuotiaista osallistujista 61,5 % oli lähtötilanteessa SARS-CoV-2-positiivisia.

Analyysit, jotka perustuivat 50 % Omicron BA.4-5:stä ja referenssikannasta neutraloivien vasta-ainetitterien (NT50) arviointiin vähintään 56-vuotiailla osallistujilla, jotka saivat Original/Omicron BA.4-5 -tehosteen (neljännen annoksen) tutkimuksessa 5, verrattuna osallistujien alaryhmään tutkimuksesta 4, jotka saivat Comirnaty-tehosteen (neljännen annoksen), osoittivat Comirnaty Original/Omicron BA.4-5:n paremmuuden (superiority) geometristen keskiarvojen suhteen (GMR) osalta suhteessa Comirnaty-valmisteseen, ja samanveroisuuden perustuen eroihin serovasteprosenteissa anti-Omicron BA.4-5 -vasteen osalta, ja samanveroisuuden referenssikantaa vastaan muodostuneen immuunivasteen osalta, GMR:n perusteella (taulukko 4).

NT-50-analyysit Omicron BA.4/BA.5:tä vastaan 18–55-vuotiailla osallistujilla, verrattuna vähintään 56-vuotiaisiin osallistujiin, jotka saivat Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -tehosteen (neljäs annos) tutkimuksessa 5, osoittivat samanveroisuuden anti-Omicron BA.4-5 -vasteen suhteen 18–55-vuotiailla,

verrattuna vähintään 56-vuotiaisiin osallistujiin, sekä geometrinen keskiarvojen suhteen (GMR) että serovasteosuuksien erojen suhteen (taulukko 4).

Tutkimuksessa arvioitiin myös anti-Omicron BA.4-5 SARS-CoV-2-vasteen ja referenssikantaa vastaan muodostuneen vasteen NT50-taso ennen rrokotusta ja 1 kuukausi rrokotuksen jälkeen osallistujilla, jotka saivat tehosteen (neljäs annos) (taulukko 5).

**Taulukko 4. SARS-CoV-2 GMT:t (NT50) ja ero serovasteessa prosenttiyksikköinä osallistujilla 1 kuukauden kuluttua rrokotussarjasta – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tutkimuksesta 5 ja Comirnaty tutkimuksen 4 alaryhmästä – osallistujat, joilla oli tai ei ollut todisteita SARS-CoV-2 infektiosta – arviointikelpoinen immunogeenisuuspopulaatio**

SARS-CoV-2 GMT:t (NT50) 1 kuukausi rrokotussarjan jälkeen								
SARS-CoV-2-neutralointimääritys	Tutkimus 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Tutkimuksen 4 alaryhmä Comirnaty		Ikäryhmien vertailu	Rokoteryhmien vertailu
	18–55-vuotiaat		Vähintään 56-vuotiaat		Vähintään 56-vuotiaat		Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 18–55- vuotiaat/≥ 56- vuotiaat	≥ 56-vuotiaat Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 /Comirnaty
	n <sup>a</sup>	GMT <sup>c</sup> (95 % CI <sup>c</sup> )	n <sup>a</sup>	GMT <sup>b</sup> (95 % CI <sup>b</sup> )	n <sup>a</sup>	GMT <sup>b</sup> (95 % CI <sup>b</sup> )	GMR <sup>c</sup> (95 % CI <sup>c</sup> )	GMR <sup>c</sup> (95 % CI <sup>c</sup> )
Omicron BA.4-5 - NT50 (titleri) <sup>d</sup>	297	4 455,9 (3 851,7, 5 154,8)	284	4 158,1 (3 554,8, 4 863,8)	282	938,9 (802,3, 1 098,8)	0,98 (0,83, 1,16) <sup>e</sup>	2,91 (2,45, 3,44) <sup>f</sup>
Referenssikanta – NT50 (titleri) <sup>d</sup>	-	-	286	16 250,1 (14 499,2, 18 212,4)	289	10 415,5 (9 366,7, 11 581,8)	-	1,38 (1,22, 1,56) <sup>g</sup>
Serovasteen saaneiden osallistujien prosentiosuuksien erot 1 kuukausi rrokotussarjan jälkeen								
SARS-CoV-2-neutralointimääritys	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Tutkimuksen 4 alaryhmä Comirnaty		Ikäryhmien vertailu	Rokoteryhmien vertailu ≥ 56-vuotiaat
	18–55-vuotiaat		Vähintään 56-vuotiaat		Vähintään 56-vuotiaat		Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 18–55- vuotiaat/≥ 56	Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 /Comirnaty
	N <sup>h</sup>	n <sup>i</sup> (%) (95 % CI <sup>k</sup> )	N <sup>h</sup>	n <sup>i</sup> (%) (95 % CI <sup>k</sup> )	N <sup>h</sup>	n <sup>i</sup> (%) (95 % CI <sup>j</sup> )	Ero <sup>k</sup> (95 % CI <sup>l</sup> )	Ero <sup>k</sup> (95 % CI <sup>l</sup> )
Omicron BA.4-5 - NT50 (titleri) <sup>d</sup>	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) <sup>m</sup>	26,77 (19,59, 33,95) <sup>n</sup>

Lyhenteet: CI = luottamusväli; GMR = geometrinen keskiarvojen suhde; GMT = geometrinen keskititleri; LLOQ = alempi määrittämiss raja; LS: pienin neliösumma; NT50 = 50 % neutraloiva titleri; SARS CoV-2 = koronavirus 2:n aiheuttama vaikea akuutti hengitystieoireyhtymä.

Huomautus: Serovaste määriteltiin ≥ 4-kertaistumiseksi lähtötilanteesta. Jos lähtötilanteen arvo jäi LLOQ:n alapuolelle, rrokotteen jälkeen tehdyssä mittauksessa saatu tulos ≥ 4 × LLOQ määriteltiin serovasteeksi.

a. n = Osallistujien lukumäärä, joilta oli saatavilla päteviä ja varmoja määrittämiss tuloksia tietyssä määrittämississä annettuna näyttötoimenpiteiden ajankohtana.

- b. GMT-arvot ja kaksisuuntaiset 95 %:n luottamusvälit laskettiin korottamalla potenssiin titterien logaritmikeskiarvot ja vastaavat luottamusvälit (perustuu Studentin t-jakaumaan). LLOQ:n alapuolelle jäävien määritystulosten arvoksi määritettiin  $0,5 \times \text{LLOQ}$ .
- c. GMR-arvot ja kaksisuuntaiset 95 %:n luottamusvälit laskettiin korottamalla potenssiin LS-keskiarvojen ja vastaavien luottamusvälien ero, perustuen logaritmisesti muunnettujen neutraloivien titterien analyysiin, jossa käytettiin lineaarista regressiomallia, termeinä lähtötilanteen neutraloiva titteri (logaritminen asteikko) ja rokoteryhmä tai ikäryhmä.
- d. SARS-CoV-2 NT50 määritettiin käyttämällä validoitua 384-kuoppaista määritysalustaa (alkuperäinen kanta [USA-WA1/2020, eristetty tammikuussa 2020] ja Omicron B.1.1.529 -alavariantti BA.4/BA.5).
- e. Samanveroisuus todetaan, jos GMR:n kaksisuuntaisen 95 %:n luottamusvälin alaraja on yli 0,67.
- f. Paremmuus todetaan, jos GMR:n kaksisuuntaisen 95 %:n luottamusvälin alaraja on yli 1.
- g. Samanveroisuus todetaan, jos GMR:n kaksisuuntaisen 95 %:n luottamusvälin alaraja on yli 0,67 ja GMR:n piste-estimaatti on  $\geq 0,8$ .
- h. N = Niiden osallistujien lukumäärä, joilla on päteviä ja varmoja määritystuloksia tietyssä määrityksessä sekä ajankohtana ennen rokotusta ja annettuna näytteenoton ajankohtana. Tämä arvo on nimittäjä prosenttiosuuden laskemisessa.
- i. n = Niiden osallistujien lukumäärä, joilla on serovaste tietyssä määrityksessä annettuna näytteenoton ajankohtana.
- j. Eksakti kaksisuuntainen luottamusväli, joka perustuu Clopper-Pearsonin menetelmään.
- k. Suhteellisten osuuksien ero, joka ilmaistaan prosenttilukuna.
- l. Kaksisuuntainen luottamusväli, joka perustuu Miettisen ja Nurmisen menetelmällä lasketulle suhteellisten osuuksien erolle, ositettu lähtötilanteen neutraloivan titterin kategorian mukaan ( $<$  mediaani,  $\geq$  mediaani) Lähtötilanteen neutraloivien tittereiden mediaani laskettiin perustuen yhdistettyihin tietoihin kahdessa vertailuryhmässä.
- m. Samanveroisuus todetaan, jos serovasteen saaneiden osallistujien prosenttiosuuksien eron kaksisuuntaisen 95 % luottamusvälin alaraja on  $> -10$  %.
- n. Samanveroisuus todetaan, jos serovasteen saaneiden osallistujien prosenttiosuuksien eron kaksisuuntaisen 95 % luottamusvälin alaraja on  $> -5$  %.

**Taulukko 5. Tittereiden geometriset keskiarvot – Tutkimuksen 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -alaryhmät –ennen tehostetta (neljäs annos) ja 1 kuukausi tehosteen jälkeen – vähintään 12-vuotiaat osallistujat – todisteita tai ei todisteita infektiosta - arviointikelpoinen immunogeenisuus -populaatio**

SARS-CoV-2-neutralointi-määritys	Näytteenoton ajankohta <sup>a</sup>	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5					
		12–17-vuotiaat		18–55-vuotiaat		Vähintään 56-vuotiaat	
		n <sup>b</sup>	GMT <sup>c</sup> (95 % CI <sup>e</sup> )	n <sup>b</sup>	GMT <sup>c</sup> (95 % CI <sup>e</sup> )	n <sup>b</sup>	GMT <sup>c</sup> (95 % CI <sup>e</sup> )
Omicron BA.4-5 - NT50 (titteri) <sup>d</sup>	Ennen rokotusta	104	1 105,8 (835,1, 1 464,3)	294	569,6 (471,4, 688,2)	284	458,2 (365,2, 574,8)
	1 kuukausi	105	8 212,8 (6 807,3, 9 908,7)	297	4 455,9 (3 851,7, 5 154,8)	284	4 158,1 (3 554,8, 4 863,8)
Referenssikanta – NT50 (titteri) <sup>d</sup>	Ennen rokotusta	105	6 863,3 (5 587,8, 8 430,1)	296	4 017,3 (3 430,7, 4 704,1)	284	3 690,6 (3 082,2, 4 419,0)
	1 kuukausi	105	23 641,3 (20 473,1, 27 299,8)	296	16 323,3 (14 686,5, 18 142,6)	286	16 250,1 (14 499,2, 18 212,4)

Lyhenteet: CI = luottamusväli; GMT = geometrinen keskititteri; LLOQ = alempi määrittämiss raja; NT50 = 50 % neutraloiva titteri; SARS CoV-2 = koronavirus 2:n aiheuttama vaikea akuutti hengitystieoireyhtymä.

- a. Tutkimussuunnitelmassa määritelty ajankohta verinäytteen ottamiselle.
- b. n = Osallistujien lukumäärä, joilta oli saatavilla päteviä ja varmoja määritystuloksia valituille määrityksille annettuna ajankohtana.
- c. GMT-arvot ja kaksisuuntaiset 95 %:n luottamusvälit laskettiin korottamalla potenssiin titterien logaritmikeskiarvot ja vastaavat luottamusvälit (perustuu Studentin t-jakaumaan). LLOQ:n alapuolelle jäävien määritystulosten arvoksi määritettiin  $0,5 \times \text{LLOQ}$ .
- d. SARS-CoV-2 NT50 määritettiin käyttämällä validoitua 384-kuoppaista määritysalustaa (alkuperäinen kanta [USA-WA1/2020, eristetty tammikuussa 2020] ja Omicron B.1.1.529 -alavariantti BA.4/BA.5).

### Comirnaty

Tutkimus 2 on vaiheen 1/2/3 monikeskustehotutkimus, joka on satunnaistettu, monikansallinen, lumelääkekontrolloitu, tarkkailijasokkoutettu annoksen löytämiseksi ja rokotekandidaatin valitsemiseksi vähintään 12-vuotiailla henkilöillä tehty tutkimus. Satunnaistus ositettiin iän mukaan: 12–15-vuotiaat, 16–55-vuotiaat ja vähintään 56-vuotiaat niin, että vähintään 40 % osallistujista oli  $\geq 56$ -vuotiaiden ositteessa. Tutkimukseen ei otettu immuunipuutteisia henkilöitä tai henkilöitä, joilla

oli aiempi kliininen tai mikrobiologinen COVID-19-diagnoosi. Tutkimukseen otettiin osallistujia, joilla oli hyvässä hoitotasapainossa oleva perussairaus (joka ei edellyttänyt merkittävää hoidon muuttamista tai pahenemisvaiheen vuoksi sairaalahoitoa 6 viikon aikana ennen tutkimukseen rekrytointia), sekä osallistujia, joilla oli tunnetusti hoitotasapainossa oleva HIV-infektio, hepatiitti C -virus (HCV) tai hepatiitti B -virus (HBV).

*Teho vähintään 16-vuotiailla henkilöillä – 2 annoksen jälkeen*

Tutkimuksen 2 vaiheen 2/3 osiossa, joka perustui 14. marraskuuta 2020 mennessä kertyneisiin tietoihin, noin 44 000 osallistujaa satunnaistettiin tasaisesti saamaan joko kaksi ensimmäistä käyttöön hyväksyttyä COVID-19-mRNA-rokoteannosta tai kaksi lumerokoteannosta. Tehoanalyyseissa oli mukana henkilöitä, jotka saivat toisen rokotuksen 19–42 vuorokauden kuluttua ensimmäisestä rokotuksesta. Suurin osa (93,1 %) rokotteiden saajista sai toisen annoksen 19-23 vuorokautta ensimmäisen annoksen jälkeen. Osallistujia on suunniteltu seurattavan enintään 24 kuukautta 2. annoksen jälkeen COVID-19-suojan turvallisuuden ja tehon arvioimiseksi. Kliinisessä tutkimuksessa lumerokote ja COVID-19-mRNA-rokote voitiin antaa vähintään 14 vuorokautta ennen influenssarokotetta tai vähintään 14 vuorokautta sen jälkeen. Kliinisessä tutkimuksessa lumerokote tai COVID-19-mRNA-rokote voitiin antaa vähintään 60 vuorokautta ennen veri- tai plasmatuotteiden tai immunoglobuliinien antamista tai vähintään 60 vuorokautta sen jälkeen tutkimuksen päättymiseen asti.

Ensisijaisen päätetapahtuman, tehon, analyysiryhmään sisältyi 36 621 vähintään 12-vuotiasta (18 242 COVID-19-mRNA-rokoteryhmässä ja 18 379 lumerokoteryhmässä), joilla ei ollut merkkejä aiemmasta SARS-CoV-2-infektiosta 7. päivänä toisen annoksen jälkeen. Lisäksi 134 tutkittavaa oli iältään 16–17 vuotta (66 COVID-19-mRNA-rokoteryhmässä ja 68 lumerokotteen saaneessa ryhmässä) ja 1 616 tutkittavaa vähintään 75-vuotiaita (804 COVID-19 m-RNA-rokoteryhmässä ja 812 lumerokotteen saaneessa ryhmässä).

Ensisijaisen tehoanalyysin hetkellä osallistujia oli seurattu oireisen COVID-19:n varalta yhteensä 2 214 henkilövuotta COVID-19-mRNA-rokoteryhmässä ja yhteensä 2 222 henkilövuotta lumerokoteryhmässä.

Kliinisesti merkityksellisiä eroja ei rokotteen yleisessä tehossa ollut osallistujilla, joilla oli yksi tai useampi samanaikainen vaikean COVID-19:n riskiä lisäävä perussairaus (esim. astma, painoindeksi (BMI)  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, krooninen keuhkosairaus, diabetes mellitus, korkea verenpaine).

Tiedot rokotteen tehosta esitetään taulukossa 6.

**Taulukko 6. Rokotteen teho – COVID-19:n ilmeneminen vähintään 7 vuorokautta 2. annoksen jälkeen ikäryhmittäin – osallistujat, joilla ei ollut todisteita infektiosta ennen kuin 2. annoksesta oli kulunut 7 vuorokautta – arvioitavissa oleva tehopopulaatio (7 vuorokautta)**

<b>COVID-19:n ilmeneminen vähintään 7 vuorokautta 2. annoksen jälkeen osallistujilla, joilla ei ollut todisteita aiemmasta SARS-CoV-2-infektiosta*</b>			
<b>Alaryhmä</b>	<b>COVID-19-mRNA-rokote N<sup>a</sup> = 18 198 tapausta n<sup>1</sup><sup>b</sup> Seuranta-aika<sup>c</sup> (n<sup>2</sup><sup>d</sup>)</b>	<b>Lumerokote N<sup>a</sup> = 18 325 tapausta n<sup>1</sup><sup>b</sup> Seuranta-aika<sup>c</sup> (n<sup>2</sup><sup>d</sup>)</b>	<b>Rokotteen teho % (95 %:n CI)<sup>e</sup></b>
Kaikki osallistujat	8 2,214 (17 411)	162 2,222 (17 511)	95,0 (90,0; 97,9)
16–64-vuotiaat	7 1,706 (13 549)	143 1,710 (13 618)	95,1 (89,6; 98,1)
Vähintään 65-vuotiaat	1 0,508 (3 848)	19 0,511 (3 880)	94,7 (66,7; 99,9)
65–74-vuotiaat	1 0,406 (3 074)	14 0,406 (3 095)	92,9 (53,1; 99,8)
Vähintään 75-vuotiaat	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1; 100,0)

Huomautus: Vahvistetut tapaukset määritettiin käänteistranskriptiopolymeraasiketjureaktiolla (RT-PCR) ja vähintään yhdellä COVID-19:ään viittaavalla oireella [\*Tapauksen määritelmä: (vähintään yksi seuraavista) kuume, uusi tai voimistunut yskä, uusi tai lisääntynyt hengenahdistus, vilunväristykset, uusi tai lisääntynyt lihaskipu, uusi maku- tai hajuaistin häviäminen, kurkkukipu, ripuli tai oksentelu.]

\* Analyysiin sisällytettiin osallistujia, joilla ei ollut serologisia tai virologisia todisteita (ennen kuin viimeisestä annoksesta oli kulunut 7 vuorokautta) aiemmasta SARS-CoV-2-infektiosta (eli negatiivinen N-proteiiniin sitoutuva vasta-aine [seerumi] käynnillä 1, eikä nukleinihappojen amplifikaatiotestillä (NAAT) (nenänielunäyte) todettua SARS-CoV-2-infektiota käynneillä 1 ja 2), ja jotka saivat negatiivisen tuloksen NAAT-testistä (nenänielunäyte) kaikilla aikataulun ulkopuolisilla käynneillä, jotka järjestettiin ennen kuin 2. annoksesta oli kulunut 7 vuorokautta.

- N = Osallistujien lukumäärä ryhmässä.
- n<sup>1</sup> = Päätetapahtuman määritelmän saavuttaneiden osallistujien lukumäärä.
- Kokonaisseuranta-aika 1 000 henkilövuotena kyseisen päätetapahtuman suhteen kaikilla osallistujilla, joilla oli mahdollisuus saavuttaa päätetapahtuma. COVID-19-tapausten keräysjakso alkoi 7 vuorokauden kuluttua annoksen 2 saamisesta ja päättyi seurantajakson loppuun.
- n<sup>2</sup> = Osallistujien määrä, joilla oli mahdollisuus saavuttaa päätetapahtuma.
- Rokotteen tehon kaksisuuntainen luottamusväli (CI) määritettiin Clopper-Pearsonin menetelmällä ja on mukautettu seuranta-aikaan. Luottamusväliä (CI) ei ole korjattu kerrannaisuuden osalta.

COVID-19-mRNA-rokotteen teho ensimmäisen COVID-19-sairauden estämisessä vähintään 7 vuorokautta 2. annoksen jälkeen oli 94,6 % (95 %:n luottamusväli 89,6–97,6 %) verrattuna lumerokotteeseen, kun tutkittiin vähintään 16-vuotiaita, joilla oli tai ei ollut todisteita aiemmasta SARS CoV-2-infektiosta.

Lisäksi ensisijaisen päätetapahtuman alaryhmäanalyysit osoittivat tehon piste-estimaattien olevan samankaltaisia sukupuolesta ja etnisestä ryhmästä riippumatta ja osallistujilla, joilla oli samanaikaisten sairauksiensa takia suuri vaikean COVID-19:n riski.

Päivitettyihin tehoanalyysihin sisällytettiin sokkoutetun lumekontrolloidun seurannan aikana kertyneet uudet vahvistetut COVID-19-tapaukset, ja tehopopulaation osalta ne edustavat enintään 6 kuukauden pituista ajanjaksoa 2. annoksen jälkeen.

Päivitettyt tiedot rokotteen tehosta esitetään taulukossa 7.

**Taulukko 7. Rokotteen teho – COVID-19:n ilmeneminen vähintään 7 vuorokautta 2. annoksen jälkeen ikäryhmittäin – osallistujat, joilla ei ollut todisteita aiemmasta SARS-CoV-2-infektiosta\* ennen kuin 2. annoksesta oli kulunut 7 vuorokautta – arvioitavissa oleva tehopopulaatio (7 vuorokautta) lumekontrolloidun seurantajakson aikana**

<b>Alaryhmä</b>	<b>COVID-19-mRNA-rokote N<sup>a</sup> = 20 998 tapausta n1<sup>b</sup> Seuranta-aika<sup>c</sup> (n2<sup>d</sup>)</b>	<b>Lumerokote N<sup>a</sup> = 21 096 tapausta n1<sup>b</sup> Seuranta-aika<sup>c</sup> (n2<sup>d</sup>)</b>	<b>Rokotteen teho % (95 %:n CI<sup>e</sup>)</b>
Kaikki osallistujat <sup>f</sup>	77 6,247 (20 712)	850 6,003 (20 713)	91,3 (89,0; 93,2)
16–64-vuotiaat	70 4,859 (15 519)	710 4,654 (15 515)	90,6 (87,9; 92,7)
Vähintään 65-vuotiaat	7 1,233 (4 192)	124 1,202 (4 226)	94,5 (88,3; 97,8)
65–74-vuotiaat	6 0,994 (3 350)	98 0,966 (3 379)	94,1 (86,6; 97,9)
Vähintään 75-vuotiaat	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

Huomautus: Vahvistetut tapaukset määritettiin käänteistranskriptiopolymeraasiketjureaktiolla (RT-PCR) ja vähintään yhdellä COVID-19:ään viittaavalla oireella (oireita olivat kuume, uusi tai voimistunut yskä, uusi tai lisääntynyt hengenahdistus, vilunväristykset, uusi tai lisääntynyt lihaskipu, uusi maku- tai hajuaistin häviäminen, kurkkukipu, ripuli, oksentelu).

\* Analyysiin sisällytettiin osallistujia, joilla ei ollut todisteita aiemmasta SARS-CoV-2-infektiosta (eli negatiivinen N-proteiiniin sitoutuva vasta-aine [seerumi] käynnillä 1, eikä NAAT-testillä (nenänielunäyte) todettua SARS-CoV-2-infektiota käynneillä 1 ja 2), ja jotka saivat negatiivisen tuloksen NAAT-testistä (nenänielunäyte) kaikilla aikataulun ulkopuolisilla käynneillä, jotka järjestettiin ennen kuin 2. annoksesta oli kulunut 7 vuorokautta.

- N = Osallistujien lukumäärä ryhmässä.
- n1 = Päätetapahtuman määritelmän saavuttaneiden osallistujien lukumäärä.
- Kokonaisseuranta-aika 1 000 henkilövuotena kyseisen päätetapahtuman suhteen kaikilla osallistujilla, joilla oli mahdollisuus saavuttaa päätetapahtuma. COVID-19-tapausten keräysjakso alkoi 7 vuorokauden kuluttua annoksen 2 saamisesta ja päättyi seurantajakson loppuun.
- n2 = Osallistujien määrä, joilla oli mahdollisuus saavuttaa päätetapahtuma.
- Rokotteen tehon kaksisuuntainen 95 %:n luottamusväli (CI) määritettiin Clopper-Pearsonin menetelmällä ja on mukautettu seuranta-aikaan.
- Mukaan lukien 12–15-vuotiailla osallistujilla vahvistetut tapaukset: COVID-19-mRNA-rokoteryhmässä 0, lumeryhmässä 16.

Päivitetystä tehoanalyysistä COVID-19-mRNA-rokotteen teho ensimmäisen COVID-19-sairauden estämisessä vähintään 7 vuorokautta 2. annoksen jälkeen oli 91,1 % (95 %:n luottamusväli 88,8–93,0 %) verrattuna lumerokotteeseen aikana, jolloin Wuhan/villityyppi- ja alfavariantit olivat vallitsevia viruskantoja, kun tutkittiin arviointikelpoista tehopopulaatiota, jolla oli tai ei ollut todisteita aiemmasta SARS CoV-2-infektiosta.

Lisäksi päivitetty tehoanalyysit osoittivat tehon piste-estimaattien olevan samankaltaisia sukupuolesta, etnisestä ryhmästä ja maantieteellisestä sijainnista riippumatta ja osallistujilla, joilla oli samanaikaisten sairauksien ja liikalihavuuden takia suuri vaikean COVID-19:n riski.

#### *Teho vaikean COVID-19-sairauden estämisessä*

Toissijaisten tehon päätetapahtumien päivitetty tehoanalyysit tukivat oletusta, että COVID-19-mRNA-rokotteesta on hyötyä vaikean COVID-19-sairauden estämisessä.

Rokotteen teho vaikean COVID-19-sairauden estämisessä esitetään 13. maaliskuuta 2021 saakka vain osallistujista, jotka olivat tai eivät olleet sairastaneet aiemmin SARS-CoV-2-infektio (taulukko 8), sillä COVID-19-tapausten lukumäärä osallistujilla, joilla ei ollut ollut aiempaa SARS-CoV-2-infektiota, oli sama kuin osallistujilla, jotka olivat tai eivät olleet sairastaneet aiemmin SARS-CoV-2-



infektion sekä COVID-19-mRNA-rokotteen saaneissa ryhmässä että lumeryhmässä.

**Taulukko 8. Rokotteen teho – Yhdysvaltain elintarvike- ja lääkeviraston (FDA)\* määritelmän mukaisen vaikean COVID-19-sairauden ilmeneminen osallistujilla, jotka olivat tai eivät olleet sairastaneet aiemmin SARS-CoV-2-infektion 1. annoksen jälkeen tai vähintään 7 vuorokautta 2. annoksen jälkeen lumekontrolloidun seurantajakson aikana**

	COVID-19-mRNA-rokote Tapaukset n1 <sup>a</sup> Seuranta-aika (n2 <sup>b</sup> )	Lumerokote Tapaukset n1 <sup>a</sup> Seuranta-aika (n2 <sup>b</sup> )	Rokotteen teho % (95 %-n CI <sup>c</sup> )
1. annoksen jälkeen <sup>d</sup>	1 8,439 <sup>e</sup> (22 505)	30 8,288 <sup>e</sup> (22 435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 vuorokautta 2. annoksen jälkeen <sup>f</sup>	1 6,522 <sup>g</sup> (21 649)	21 6,404 <sup>g</sup> (21 730)	95,3 (70,9; 99,9)

Huomaus: Vahvistetut tapaukset määritettiin käänteistranskriptiopolymeraasiketjureaktiolla (RT-PCR) ja vähintään yhdellä COVID-19:ään viittaavalla oireella (oireita olivat kuume, uusi tai voimistunut yskä, uusi tai lisääntynyt hengenahdistus, vilunväristykset, uusi tai lisääntynyt lihaskipu, uusi maku- tai hajuaistin häviäminen, kurkkukipu, ripuli tai oksentelu).

\* FDA:n määritelmän mukainen vaikea COVID-19 tarkoittaa vahvistettua COVID-19-sairautta ja vähintään yhtä seuraavista:

- levossa vaikean systeemisen sairauden kliinisiä merkkejä (hengitystiheys  $\geq 30$  hengitystä minuutissa, syketiheys  $\geq 125$  lyöntiä minuutissa, happisaturaatio  $\leq 93$  % huoneilmassa merenpinnan korkeudella tai valtimoveren happiosapaineen ja sisäänhengitysilman happipitoisuuden suhde  $< 300$  mmHg)
- hengitysvajaus [määritellään suurivirtauksisen happihoidon, ei-invasiivisen ventilaation, mekaanisen ventilaation tai veren kehonulkoisen happeuttamisen (ECMO) tarpeeksi]
- todisteita sokista (systolinen verenpaine  $< 90$  mmHg, diastolinen verenpaine  $< 60$  mmHg tai vasopressorien tarve)
- merkittävä akuutti munuaisten, maksan tai hermoston toimintahäiriö
- hoito teho-osastolla
- kuolema.

a. n1 = Päätetapahtuman määritelmän saavuttaneiden osallistujien lukumäärä.

b. n2 = Osallistujien määrä, joilla oli mahdollisuus saavuttaa päätetapahtuma.

c. Rokotteen tehon kaksisuuntainen luottamusväli (CI) määritettiin Clopper-Pearsonin menetelmällä ja on mukautettu seuranta-aikaan.

d. Teho arvioitiin 1. annoksen perusteella koko käytettävissä olevasta (modifioidusta hoitoaikaan mukaisesta) tehopopulaatiosta, johon sisältyivät kaikki vähintään yhden tutkimusrokoteannoksen saaneet satunnaistetut osallistajat.

e. Kokonaisseuranta-aika 1 000 henkilövuotena kyseisen päätetapahtuman suhteen kaikilla osallistujilla, joilla oli mahdollisuus saavuttaa päätetapahtuma. COVID-19-tapausten keräysjakso alkoi 1. annoksen saamisesta ja päättyi seurantajakson loppuun.

f. Tehon arviointi perustui arviointikelpoiseen tehopopulaatioon (7 vuorokautta), johon sisältyivät kaikki soveltuvat satunnaistetut osallistajat, jotka olivat saaneet kaikki tutkimusrokoteannokset satunnaistetusti ennalta määritetyn aikaikkunan sisällä, ja joilla ei lääkärin arvion mukaan esiintynyt muita merkittäviä poikkeamia tutkimussuunnitelmasta.

g. Kokonaisseuranta-aika 1 000 henkilövuotena kyseisen päätetapahtuman suhteen kaikilla osallistujilla, joilla oli mahdollisuus saavuttaa päätetapahtuma. COVID-19-tapausten keräysjakso alkoi 7 vuorokauden kuluttua annoksen 2 saamisesta ja päättyi seurantajakson loppuun.

#### *Teho ja immunogeenisuus 12–15-vuotiailla nuorilla – 2 annoksen jälkeen*

Tutkimuksen 2 alustavassa analyysissä 12–15-vuotiailla nuorilla (seuranta-ajan mediaani oli vähintään 2 kuukautta 2. annoksen jälkeen), joilla ei ollut todisteita aiemmasta infektiosta, rokotteen saaneilla 1 005 osallistujalla ei todettu yhtäkään tautitapausta, kun lumerokotteen saaneilla 978 osallistujalla todettiin 16 tapausta. Tehon piste-estimaatti on 100 % (95 %-n luottamusväli 75,3; 100,0). Niiden osallistujien joukossa, joilla oli tai ei ollut todisteita aiemmasta infektiosta, rokotteen saaneilla 1 119 osallistujalla todettiin 0 tapausta ja lumerokotteen saaneilla 1 110 osallistujalla todettiin 18 tapausta. Myös tämä osoittaa tehon piste-estimaatin olevan 100 % (95 %-n luottamusväli 78,1; 100,0).

Tehoanalyysija päivitettiin lisäämällä sokkoutetun lumelääkekontrolloidun seurantajakson aikana

ilmenneitä uusia varmistettuja COVID-19-tapauksia, jolloin tehopopulaation seuranta-aika oli enintään 6 kuukautta 2. annoksen jälkeen.

Tutkimuksen 2 päivitettyssä tehoanalyysissä 12–15-vuotiailla nuorilla, joilla ei ollut todisteita aikaisemmasta infektiosta, 1 057 rokotetun osallistujan joukossa ei esiintynyt lainkaan tapauksia ja 1 030 lumerokotteen saaneen joukossa esiintyi 28 tapausta. Tehon piste-estimaatti on 100 % (95 %:n luottamusväli 86,8; 100,0) aikana, jolloin alfavariantti oli vallitseva viruskanta. Niillä osallistujilla, joilla joko oli tai ei ollut todisteita aikaisemmasta infektiosta, 1 119 rokotetun osallistujan joukossa ei esiintynyt lainkaan tapauksia ja 1 109 lumerokotteen saaneen joukossa esiintyi 30 tapausta. Myös tämä osoittaa tehon piste-estimaatin olevan 100 % (95 %:n luottamusväli 87,5; 100,0).

Tutkimuksessa 2 SARS-CoV-2:n neutraloivien titterien analyysi tehtiin 1 kuukausi toisen annoksen jälkeen osajoukolla, johon valittiin sattumanvaraisesti osallistujia, joilla ei ollut serologisia tai virologisia todisteita aiemmasta SARS-CoV-2-infektiosta siihen mennessä, kun toisen annoksen saamisesta oli kulunut 1 kuukausi. 12–15-vuotiaiden nuorten (n = 190) vastetta verrattiin 16–25-vuotiaiden osallistujien (n = 170) vasteeseen.

12–15-vuotiaiden ikäryhmän ja 16–25-vuotiaiden ikäryhmän geometristen keskititterien (GMT) suhde oli 1,76 ja 2-tahoinen 95 %:n luottamusväli oli 1,47–2,10. Näin ollen 1,5-kertaisen samanveroisuuden kriteeri täyttyi, koska 2-tahoisin 95 %:n luottamusvälin alempi raja oli > 0,67 geometristen keskiarvojen suhteen (GMR) osalta.

#### *Teho ja immunogeenisuus 5–11-vuotiailla (5-vuotiaista alle 12-vuotiaisiin) lapsilla – 2 annoksen jälkeen*

Tutkimus 3 on faasin 1/2/3 tutkimus, joka koostuu avoimesta rokoteannoksen löytämiseen tähtäävästä osasta (faasi 1) ja monikansallisesta, satunnaistetusta, lumelääke- (keittosuolaliuos) -kontrolloidusta, tarkkailijasokkoutetusta tehoa koskevasta monikeskustutkimuksesta (faasi 2), johon kirjautui 5–11-vuotiaita osallistujia. Suurin osa (94,4 %) satunnaistetuista rokotteiden saaneista lapsista sai toisen annoksen 19–23 päivää ensimmäisen annoksen jälkeen.

5–11-vuotiaiden lasten, joilla ei ollut todisteita aikaisemmasta SARS-CoV-2-infektiosta, rokotteiden tehoa koskevat alustavat tulokset esitetään taulukossa 9. Osallistujilla, joilla oli todisteita aikaisemmasta SARS-CoV-2-infektiosta, ei havaittu COVID-19-tapauksia rokoteriikissä eikä lumeryhmässä.

**Taulukko 9. Rokotteen teho – COVID-19:n ilmeneminen vähintään 7 vuorokautta 2. annoksen jälkeen: Ei todisteita infektiosta ennen kuin 2. annoksesta oli kulunut 7 vuorokautta – Faasi 2/3 – 5–11-vuotiaiden lasten arvioitavissa oleva tehopopulaatio**

<b>Ensimmäisen COVID-19:n ilmeneminen vähintään 7 vuorokautta 2. annoksen jälkeen 5–11-vuotiailla lapsilla, joilla ei ollut todisteita aiemmasta SARS-CoV-2 infektiosta*</b>			
	<b>COVID-19-mRNA-rokote 10 mikrogrammaa /annos N<sup>a</sup>=1 305 tapausta n<sup>1b</sup> Seuranta-aika<sup>c</sup> (n<sup>2d</sup>)</b>	<b>Lumerokote N<sup>a</sup>=663 tapausta n<sup>1b</sup> Seuranta-aika<sup>c</sup> (n<sup>2d</sup>)</b>	<b>Rokotteen teho % (95 %:n CI)</b>
5–11-vuotiaat lapset	3 0,322 (1 273)	16 0,159 (637)	90,7 (67,7; 98,3)

Huomautus: Vahvistetut tapaukset määritettiin käänteistranskriptiopolymeraasiketjureaktiolla (RT-PCR) ja vähintään yhdellä COVID-19:ään viittaavalla oireella (oireita olivat kuume, uusi tai voimistunut yskä, uusi tai lisääntynyt hengenahdistus, vilunväristykset, uusi tai lisääntynyt lihaskipu, uusi maku- tai hajuaistin häviäminen, kurkkukipu, ripuli tai oksentelu).

\* Analyysiin sisällytettiin osallistujia, joilla ei ollut todisteita aiemmasta SARS-CoV-2-infektiosta (eli negatiivinen N-proteiiniin sitoutuva vasta-aine [seerumi] käynnillä 1, eikä nukleiinihappojen amplifikaatiotestillä (NAAT) [nenänielunäyte] todettua SARS-CoV-2-infektiota käynnillä 1 ja 2), ja jotka

saivat negatiivisen tuloksen NAAT-testistä (nenänielunäyte) kaikilla aikataulun ulkopuolisilla käynneillä, jotka järjestettiin ennen kuin 2. annoksesta oli kulunut 7 vuorokautta.

- a.  $N$  = Osallistujien lukumäärä ryhmässä.
- b.  $n_1$  = Päätetapahtuman määritelmän saavuttaneiden osallistujien lukumäärä.
- c. Kokonaisseuranta-aika 1 000 henkilövuotena kyseisen päätetapahtuman suhteen kaikilla osallistujilla, joilla oli mahdollisuus saavuttaa päätetapahtuma. COVID-19-tapausten keräysjakso alkoi 7 vuorokauden kuluttua annoksen 2 saamisesta ja päättyi seurantajakson loppuun.
- d.  $n_2$  = Osallistujien määrä, joilla oli mahdollisuus saavuttaa päätetapahtuma.

Etukäteen määritetyn hypoteesin mukainen tehoanalyysi suoritettiin sokkoutetun lumelääkekontrolloidun seurantajakson aikana ilmenneillä uusilla varmistetuilla COVID-19-tapauksilla, jolloin tehopopulaation seuranta-aika oli enintään 6 kuukautta 2. annoksen jälkeen.

Tutkimuksen 3 tehoanalyysissä 5–11-vuotiailla lapsilla, joilla ei ollut todisteita aikaisemmasta infektiosta, 2 703 rokotetun osallistujan joukossa esiintyi 10 tapausta ja 1 348 lumerokotteen saaneen joukossa esiintyi 42 tapausta. Tehon piste-estimaatti on 88,2 % (95 %:n luottamusväli 76,2; 94,7) aikana, jolloin deltavariantti oli vallitseva viruskanta. Niillä osallistujilla, joilla joko oli tai ei ollut todisteita aikaisemmasta infektiosta, 3 018 rokotetun osallistujan joukossa esiintyi 12 tapausta ja 1 511 lumerokotteen saaneen joukossa esiintyi 42 tapausta. Tehon piste-estimaatti on 85,7 % (95 %:n luottamusväli 72,4; 93,2).

Tutkimuksessa 3 SARS-CoV-2:n 50 % neutraloivien titterien (NT50) analyysi tehtiin 1 kuukausi toisen annoksen jälkeen osajoukolla, johon valittiin sattumanvaraisesti osallistujia, ja se osoittautui tehokkaaksi vertailtaessa (immunobridging) tutkimuksen 3 faasiin 2/3 osallistuneiden 5–11-vuotiaiden (5-vuotiaista alle 12-vuotiaisiin) lasten immuunivasteita tutkimuksen 2 faasiin 2/3 osallistuneiden 16–25-vuotiaiden osallistujien immuunivasteisiin. Osallistujilla ei ollut serologista tai virologista todisteita aikaisemmasta SARS-CoV2-infektiosta enintään 1 kuukausi toisen annoksen jälkeen, joten he täyttivät ennalta määritellyt vertailukelpoisuutta (immunobridging) koskevat kriteerit sekä geometristen keskiarvojen suhteen (GMR) että serovasteiden välisen eron osalta, kun serovaste määriteltiin SARS-CoV-2:n NT50-arvon  $\geq 4$ -kertaistumiseksi lähtötilanteesta (ennen 1. annosta).

5–11-vuotiaiden (5-vuotiaista alle 12-vuotiaisiin) lasten SARS-CoV-2:n NT50-arvon GMR 1 kuukausi toisen annoksen jälkeen suhteessa 16–25-vuotiaisiin nuoriin aikuisiin oli 1,04 (kaksisuuntainen 95 %:n luottamusväli: 0,93; 1,18). Niistä osallistujista, joilla ei ollut todisteita aikaisemmasta SARS-CoV-2-infektiosta enintään 1 kuukausi toisen annoksen jälkeen, 5–11-vuotiaista lapsista 99,2 %:lla ja 16–25-vuotiaista osallistujista 99,2 %:lla todettiin serovaste 1 kuukausi toisen annoksen saamisen jälkeen. Kahden ikäryhmän (lapset – nuoret aikuiset) välinen ero serovasteen saaneiden osallistujien osuudessa oli 0,0 % (kaksitahoinen 95 %:n luottamusväli: -2,0 %; 2,2 %). Nämä tiedot esitetään taulukossa 10.

**Taulukko 10. 50 % neutraloivan titterin geometrinen keskiarvojen suhteen ja serovasteen saaneiden osallistujien prosenttiosuuksien erojen yhteenveto – 5–11-vuotiaiden lasten (Tutkimus 3) ja 16–25-vuotiaiden osallistujien (Tutkimus 2) vertailu – osallistujat, joilla ei ollut todisteita infektiosta enintään 1 kuukausi toisen annoksen jälkeen – immunobridging-osajoukko – Faasi 2/3 – arviointikelpoinen immunogeenisuuspopulaatio**

		COVID-19-mRNA-rokote		5–11-vuotiaat/ 16–25-vuotiaat	
		10 mikrogrammaa /annos 5–11-vuotiaat N <sup>a</sup> =264	30 mikrogrammaa /annos 16–25-vuotiaat N <sup>a</sup> =253		
	Aika- piste <sup>b</sup>	GMT <sup>c</sup> (95 %:n CI <sup>c</sup> )	GMT <sup>c</sup> (95 %:n CI <sup>c</sup> )	GMR <sup>d</sup> (95 %:n CI <sup>d</sup> )	Täytti immunobridging -tavoitteen <sup>e</sup> (K/E)
<b>Geometrinen keskiarvo, 50 % neutraloiva titteri<sup>f</sup> (GMT<sup>c</sup>)</b>	1 kk 2. annoksen jälkeen	1 197,6 (1 106,1; 1 296,6)	1 146,5 (1 045,5; 1 252,2)	1,04 (0,93; 1,18)	K
	Aikapiste <sup>b</sup>	n <sup>g</sup> (%) (95% CI <sup>h</sup> )	n <sup>g</sup> (%) (95% CI <sup>h</sup> )	Ero % <sup>i</sup> (95 %:n CI <sup>f</sup> )	Täytti immunobridging -tavoitteen <sup>k</sup> (K/E)
<b>Serovaste-prosentti (%) 50 % neutraloivalle titterille<sup>f</sup></b>	1 kk 2. annoksen jälkeen	262 (99,2) (97,3; 99,9)	251 (99,2) (97,2; 99,9)	0,0 (-2,0; 2,2)	K

Lyhenteet: CI = luottamusväli; GMR = geometrinen keskiarvojen suhde; GMT = geometrinen keskititteri; LLOQ = alempi määrittämiss raja; NAAT = nukleinihappojen amplifikaatiotesti; NT50 = 50 % neutraloiva titteri; SARS-CoV-2 = koronavirus 2:n aiheuttama vaikea akuutti hengitystieoireyhtymä.

Huomautus: Analyysiin sisällytettiin osallistujat, joilla ei ollut serologiaa tai virologisia todisteita (enintään 1 kuukausi toisen annoksen jälkeen otettu verinäyte) aiemmasta SARS-CoV-2-infektiosta (eli negatiivinen N-proteiiniin sitoutuva vasta-aine [seerumi] 1. annoksen käynnillä ja 1 kuukausi toisen annoksen jälkeen, eikä NAAT-testillä [nenänielunäyte] todettua SARS-CoV-2-infektiota) 1. ja 2. annoksen käynnillä ja jotka saivat negatiivisen tuloksen NAAT-testistä (nenänielunäyte) kaikilla aikataulun ulkopuolisilla käynneillä enintään 1 kuukausi toisen annoksen jälkeen.

Huomautus: Serovaste määriteltiin NT50-arvon  $\geq 4$ -kertaistumiseksi lähtötilanteesta (ennen 1. annosta). Jos lähtötilanteen arvo jäi LLOQ:n alapuolelle, rokotteen jälkeen tehdyssä mittauksessa saatu tulos  $\geq 4 \times$  LLOQ määriteltiin serovasteeksi.

- N = Osallistujien lukumäärä, joilta oli saatavilla päteviä ja varmoja määrittämiss tuloksia ennen rokotetta ja 1 kuukauden kohdalla toisen annoksen jälkeen. Näitä arvoja käytettiin nimittäjinä serovasteita koskevissa prosenttiosuuslaskuissa.
- Tutkimussuunnitelmassa määritelty ajankohta verinäytteen ottamiselle.
- GMT-arvot ja kaksisuuntaiset 95 %:n luottamusvälit laskettiin korottamalla potenssiin titterien logaritmikeskiarvot ja vastaavat luottamusvälit (perustuu Studentin t-jakaumaan). LLOQ:n alapuolelle jäävien määrittämiss tulosten arvoksi määritettiin  $0,5 \times$  LLOQ.
- GMR-arvot ja kaksisuuntaiset 95 %:n luottamusvälit laskettiin korottamalla potenssiin määrittämiss tulosten logaritmien titterit (5–11-vuotiaat – 16–25-vuotiaat) ja vastaavat luottamusvälit (perustuu Studentin t-jakaumaan).
- GMT:in perustuva vertailukelpoisuus (immunobridging) todettiin, jos GMR:n kaksisuuntaisen 97,5 %:n luottamusvälin alaraja oli  $> 0,67$  ja GMR:n piste-estimaatti oli  $\geq 0,80$ .
- SARS-CoV-2:n NT50 määritettiin SARS-CoV-2-viruksen mNeonGreen-mikroneutralisaatiomäärittämiss källä. Määrittämiss kässä käytetään USA\_WA1/2020-kannasta johdettua fluoresoivaa raportoijavirusta, ja viruksen neutralisaatio luetaan Vero-soluista muodostuvasta yksisolukerroksesta. Näytteen NT50 määritetään resiprookkiseksi seerumilaimennokseksi, jossa 50 % viruksista on neutraloitu.

- g. n = Niiden osallistujien lukumäärä, joilla todettiin NT50:n perustuva serovaste 1 kuukausi 2. annoksen jälkeen.
- h. Eksakti kaksisuuntainen luottamusväli, joka perustuu Clopper-Pearsonin menetelmään.
- i. Suhteellisten osuuksien ero, joka ilmaistaan prosenttilukuna (5–11-vuotiaat – 16–25-vuotiaat).
- j. Kaksisuuntainen luottamusväli, joka perustuu Miettisen ja Nurmisen menetelmällä lasketulle suhteellisten osuuksien erolle, ilmaistaan prosenttilukuna.
- k. Serovasteiden prosenttiosuuksiin perustuva vertailukelpoisuus (immunobridging) todettiin, jos serovasteiden eron kaksisuuntaisen 95 %:n luottamusvälin alaraja on suurempi kuin -10,0 %.

*Immunogeenisuus 5–11-vuotiailla (5-vuotiaista alle 12-vuotiaisiin) lapsilla – tehosteannoksen jälkeen*  
Comirnaty-tehosteannos annettiin satunnaisesti valituille 401 tutkittavalle tutkimuksessa 3. Tehosteannoksen teho 5–11-vuotiailla päätettiin immunogeenisuuden perusteella. Immunogeenisuutta arvioitiin NT50-arvolla suhteessa SARS-CoV-2-vertailukantaan (USA\_WA1/2020). Analyysissa, jossa 1 kuukausi tehosteannoksen jälkeen saatua NT50-arvoa verrattiin ennen tehosteannosta saatua NT50-arvoon, todettiin GMT:n merkittävää nousua 5–11-vuotiailla tutkittavilla, joilla ei ollut serologisia tai virologisia todisteita aikaisemmasta SARS-CoV-2-infektiosta enintään 1 kuukausi 2. annoksen ja tehosteannoksen jälkeen. Analyysin yhteenveto esitetään taulukossa 11.

**Taulukko 11. Geometrinen keskititterien yhteenveto – NT50 – osallistujat, joilla ei ollut todisteita infektiosta – faasi 2/3 – immunogeenisuusryhmä – 5–11-vuotiaat – arviointikelpoinen immunogeenisuuspopulaatio**

	Aikapiste <sup>a</sup>		
	1 kuukausi tehosteannoksen jälkeen (n <sup>b</sup> =67)	1 kuukausi 2. annoksen jälkeen (n <sup>b</sup> =96)	1 kuukausi tehosteannoksen jälkeen/ 1 kuukausi 2. annoksen jälkeen
Määrittäminen	GMT <sup>c</sup> (95 %:n CI <sup>c</sup> )	GMT <sup>c</sup> (95 %:n CI <sup>c</sup> )	GMR <sup>d</sup> (95 %:n CI <sup>d</sup> )
SARS-CoV-2-neutralointimääritys - NT50 (titteri)	2 720,9 (2 280,1; 3247,0)	1 253,9 (1 116,0; 1 408,9)	2,17 (1,76; 2,68)

Lyhenteet: CI = luottamusväli; GMR = geometrinen keskiarvojen suhde; GMT = geometrinen keskititteri; LLOQ = alempi määrittämiss raja; NT50 = 50 % neutraloiva titteri; SARS-CoV-2 = koronavirus 2:n aiheuttama vaikea akuutti hengitystieoireyhtymä.

- a. Tutkimussuunnitelmassa määritelty ajankohta verinäytteen ottamiselle.
- b. n = Niiden osallistujien lukumäärä, joilla todettiin kyseisessä määrittämissä serovaste tietyn annoksen / näytteenottoajankohdan kohdalla.
- c. GMT-arvot ja kaksisuuntaiset 95 %:n luottamusvälit laskettiin korottamalla potenssiin titterien logaritmikeskiarvot ja vastaavat luottamusvälit (perustuu Studentin t-jakaumaan). LLOQ:n alapuolelle jäävien määrittämiss tulosten arvoksi määritettiin 0,5 × LLOQ.
- d. GMT-arvot ja kaksisuuntaiset 95 %:n luottamusvälit laskettiin korottamalla potenssiin titterien logaritmien keskierot (1 kuukausi tehosteannoksen jälkeen miinus 1 kuukausi 2. annoksen jälkeen) ja vastaavat luottamusvälit (perustuu Studentin t-jakaumaan).

*Kolmen annoksen perusrokotesarjan teho ja immunogeenisuus 6 kuukauden – 4 vuoden ikäisillä lapsilla ja imeväisillä*

Tutkimuksen 3 tehoanalyysi tehtiin vahvistettujen tapausten perusteella yhdistetystä populaatiosta, johon kuului 6 kuukauden – 4 vuoden ikäisiä osallistujia, COVID-19-mRNA-rokoteryhmästä 873 henkilöä ja lumelääkeryhmästä 381 henkilöä (satunnaistamissuhde 2:1), jotka olivat saaneet kaikki 3 tutkimusrokoteannosta sokkoutetun seurantajakson aikana, jolloin kiertävistä varianteista hallitsevana oli omikronvariantti SARS-CoV-2 (BA.2) (tiedonkeruun päättymispäivä 17. kesäkuuta 2022).

Taulukossa 12 esitetään tulokset rokotteen tehosta 3. annoksen jälkeen 6 kuukauden – 4 vuoden ikäisillä osallistujilla.

**Taulukko 12. Rokotteen teho – COVID-19:n ilmeneminen vähintään 7 vuorokautta 3. annoksen jälkeen – sokkoutettu seurantajakso – osallistujat, joilla ei ollut todisteita infektiosta, ennen kuin 3. annoksesta oli kulunut 7 vuorokautta – faasi 2/3 – 6 kuukauden – 4 vuoden ikäiset – arvioitavissa oleva tehopopulaatio (3 annosta)**

<b>COVID-19:n ilmeneminen vähintään 7 vuorokautta 3. annoksen jälkeen osallistujilla, joilla ei ollut todisteita aiemmasta SARS-CoV-2-infektiosta*</b>			
<b>Alaryhmä</b>	<b>COVID-19-mRNA-rokote 3 mikrog/annos N<sup>a</sup>=873 tapausta n1<sup>b</sup> Seuranta-aika<sup>c</sup> (n2<sup>d</sup>)</b>	<b>Lumerokote N<sup>a</sup>=381 tapausta n1<sup>b</sup> Seuranta-aika<sup>c</sup> (n2<sup>d</sup>)</b>	<b>Rokotteen teho % (95 %-n CI<sup>e</sup>)</b>
6 kuukauden – 4 vuoden ikäiset <sup>e</sup>	13 0,124 (794)	21 0,054 (351)	73,2 (43,8; 87,6)
2–4-vuotiaat	9 0,081 (498)	13 0,033 (204)	71,8 (28,6; 89,4)
6–23 kuukauden ikäiset	4 0,042 (296)	8 0,020 (147)	75,8 (9,7; 94,7)

Lyhenteet: NAAT = nukleinihappojen amplifikaatiotesti; N-proteiiniin sitoutuva = SARS-CoV-2-nukleoproteiiniin sitoutuva; SARS-CoV-2 = koronavirus 2:n aiheuttama vaikea akuutti hengitystieoireyhtymä.

\* Analyysiin sisällytettiin osallistujat, joilla ei ollut serologisia tai virologisia todisteita (ennen kuin 3. annoksesta oli kulunut 7 vuorokautta) aiemmasta SARS-CoV-2-infektiosta (eli negatiivinen N-proteiiniin sitoutuva vasta-aine [seerumi] annokseen 1 liittyvällä käynnillä, 1 kuukausi annoksen 2 jälkeen (jos saatavilla) ja annokseen 3 (jos saatavilla) liittyvällä käynnillä, ei nukleinihappojen amplifikaatiotestillä (NAAT) (nenänielunäyte) todettua SARS-CoV-2-infektiota annokseen 1, 2 tai 3 liittyvillä tutkimuskäynneillä ja negatiivinen tulos NAAT-testistä (nenänielunäyte) kaikilla aikataulun ulkopuolisilla käynneillä, jotka järjestettiin ennen kuin 3. annoksesta oli kulunut 7 vuorokautta) ja jotka eivät olleet sairastaneet COVID-19:ää.

- N = Osallistujien lukumäärä ryhmässä.
- n1 = Päätetapahtuman määritelmän saavuttaneiden osallistujien lukumäärä.
- Kokonaisseuranta-aika 1 000 henkilövuotena kyseisen päätetapahtuman suhteen kaikilla osallistujilla, joilla oli mahdollisuus saavuttaa päätetapahtuma. COVID-19-tapausten keräysjakso alkoi 7 vuorokauden kuluttua annoksen 3 saamisesta ja päättyi seurantajakson loppuun.
- n2 = Osallistujien määrä, joilla oli mahdollisuus saavuttaa päätetapahtuma.
- Rokotteen tehon kaksisuuntainen 95 %-n luottamusväli (CI) määritettiin Clopper-Pearsonin menetelmällä ja on mukautettu seuranta-aikaan.

Rokotteen teho osallistujilla, joilla oli tai ei ollut ollut aiempaa SARS-CoV-2-infektiota, oli samanlainen kuin osallistujilla, joilla ei ollut ollut SARS-CoV-2-infektiota.

Vaikean COVID-19:n kriteerit (kuvattu tutkimussuunnitelmassa, perustuvat Yhdysvaltain elintarvike ja lääkeviraston määritelmään, muokattu lapsille soveltuviksi) täyttyivät 6 kuukauden – 4 vuoden ikäisillä osallistujilla 12 tapauksessa (8 COVID-19-mRNA-rokoteryhmästä ja 4 lumelääkeryhmästä). 6–23 kuukauden ikäisillä osallistujilla vaikean COVID-19:n kriteerit täyttyivät 3 tapauksessa (2 COVID-19-mRNA-rokoteryhmästä ja 1 lumelääkeryhmästä).

Immunogeenisuusanalyysit tehtiin immunobridging-osajoukalle, johon kuului 6–23 kuukauden ikäisiä osallistujia (82 henkilöä tutkimuksesta 3) ja 2–4 vuoden ikäisiä osallistujia (143 henkilöä tutkimuksesta 3) ja johon kuuluvilla ei ollut tiedonkeruun päättymispäivään 29. huhtikuuta 2022 mennessä saadun datan perusteella todisteita infektiosta, kun 3. annoksen saamisesta oli kulunut 1 kuukausi.

SARS-CoV-2:n 50 % neutraloivia vasta-ainetittoreitä (NT50) verrattiin immunogeenisuusosajoukkojen välillä, joista toinen sisälsi tutkimuksesta 3 faasin 2/3 osallistujia, iältään 6–23 vuorokautta ja 2–4 vuotta, yksi kuukausi 3 annoksen perusrrokotesarjan jälkeen, ja toinen oli satunnaisesti valittu osajoukko tutkimuksesta 2 faasin 2/3 osallistujia, iältään 16–25 vuotta, yksi kuukausi 2 annoksen perusrrokotesarjan jälkeen. Vertailu tehtiin mikroneutralisaatiomäärityksellä käyttämällä viitekantaa (USA\_WA1/2020).

Ensisijaisissa immunobridging-analyseissa verrattiin geometrisiä keskitittäviä (käyttämällä geometrinen keskiarvojen suhdetta [GMR]) ja serovasteen (määritelty SARS-CoV-2:n NT50:n suurenemisena vähintään nelinkertaisesti tilanteesta ennen annoksen 1 saamista) prosenttiosuuksia arvioitavissa olevassa immunogeenisuuspopulaatioissa, jonka 6–23 kuukauden ja 2–4 vuoden ikäisillä osallistujilla ei ollut todisteita aiemmasta SARS-CoV-2-infektiosta siihen mennessä, kun oli kulunut 1 kuukausi 3. annoksen saamisesta, ja 16–25 vuoden ikäisillä oli kulunut 1 kuukausi 2. annoksen saamisesta. Ennalta määritetyt immunobridging-kriteerit täyttyivät sekä GMR:n että serovasteen eron osalta kummassakin ikäryhmässä (taulukko 13).

**Taulukko 13. SARS-CoV-2:n GMT-arvot (NT50) ja serovasteen saaneiden osallistujien prosenttiosuuksien ero 1 kuukausi rokotesarjan jälkeen – immunobridging-osajoukko eli 6 kuukauden - 4 vuoden ikäiset osallistujat (tutkimus 3) 1 kuukausi annoksen 3 jälkeen ja 16–25-vuotiaat osallistujat (tutkimus 2) 1 kuukausi annoksen 2 jälkeen – ei todisteita SARS-CoV-2-infektiosta – arvioitavissa oleva immunogeenisuuspopulaatio**

SARS-CoV-2:n GMT-arvot (NT50) 1 kuukausi rokotesarjan jälkeen							
SARS-CoV-2-neutralointimääritys – NT50 (titteri) <sup>e</sup>							
Ikä	N <sup>a</sup>	GMT <sup>b</sup> (95 %:n CI <sup>b</sup> ) (1 kk annoksen 3 jälkeen)	Ikä	N <sup>a</sup>	GMT <sup>b</sup> (95 %:n CI <sup>b</sup> ) (1 kk annoksen 2 jälkeen)	Ikä	GMR <sup>c,d</sup> (95 %:n CI)
2–4-vuotiaat	143	1 535,2 (1 388,2; 1 697,8)	16–25- vuotiaat	170	1 180,0 (1 066,6; 1 305,4)	2–4- vuotiaat/16– 25-vuotiaat	1,30 (1,13; 1,50)
6– 23 kuukauden ikäiset	82	1 406,5 (1 211,3; 1 633,1)	16–25- vuotiaat	170	1 180,0 (1 066,6; 1 305,4)	6– 23 kuukauden ikäiset / 16– 25-vuotiaat	1,19 (1,00; 1,42)
Serovasteen saaneiden osallistujien prosenttiosuuksien ero 1 kuukausi rokotesarjan jälkeen							
SARS-CoV-2-neutralointimääritys – NT50 (titteri) <sup>e</sup>							
Ikä	N <sup>a</sup>	n <sup>f</sup> (%) (95 %:n CI <sup>g</sup> ) (1 kk annoksen 3 jälkeen)	Ikä	N <sup>a</sup>	n <sup>f</sup> (%) (95 %:n CI <sup>g</sup> ) (1 kk annoksen 2 jälkeen)	Ikä	Serovasteiden prosenttiosuuksien ero, % <sup>h</sup> (95 %:n CI) <sup>j</sup>
2–4-vuotiaat	141	141 (100,0) (97,4; 100,0)	16–25- vuotiaat	170	168 (98,8) (95,8; 99,9)	2–4- vuotiaat/16– 25-vuotiaat	1,2 (1,5; 4,2)
6– 23 kuukauden ikäiset	80	80 (100,0) (95,5; 100,0)	16–25- vuotiaat	170	168 (98,8) (95,8; 99,9)	6– 23 kuukauden ikäiset / 16– 25-vuotiaat	1,2 (3,4; 4,2)

Lyhenteet: CI = luottamusväli; GMR = geometrinen keskiarvojen suhde; GMT = geometrinen keskititteri; LLOQ = alempi määrittämissä raja; NAAT = nukleinihappojen amplifikaatiotesti; N-proteiiniin sitoutuva = SARS-CoV-2-nukleoproteiiniin sitoutuva; NT50 = 50 % neutraloiva titteri; SARS-CoV-2 = koronavirus 2:n aiheuttama vaikea akuutti hengitystieoireyhtymä.

Huomautus: Analyysiin sisällytettiin osallistujat, joilla ei ollut serologisia tai virologisia todisteita [enintään 1 kuukausi toisen annoksen (tutkimus 2) jälkeen tai 1 kuukausi kolmannen annoksen (tutkimus 3) jälkeen otettu verinäyte] aiemmasta SARS-CoV-2-infektiosta [eli negatiivinen N-proteiiniin sitoutuva vasta-aine (seerumi) 1. annoksen käynnillä, 3. annoksen käynnillä (tutkimus 3) ja joko 1 kuukausi toisen annoksen jälkeen (tutkimus 2) tai 1 kuukausi kolmannen annoksen jälkeen (tutkimus 3), ei NAAT-testillä (nenänielunäyte) todettua SARS-CoV-2-infektiota ensimmäisen, toisen ja kolmannen (tutkimus 3) annoksen käynnillä, ja negatiivinen tulos NAAT-testistä (nenänielunäyte) kaikilla aikataulun ulkopuolisilla käynneillä, jotka järjestettiin

enintään 1 kuukausi toiseen annokseen (tutkimus 2) tai 1 kuukausi kolmanteen annokseen (tutkimus 3) liittyvän verinäytteen ottamisen jälkeen] ja jotka eivät olleet sairastaneet COVID-19:ää.

Huomautus: Serovaste määriteltiin  $\geq 4$ -kertaistumiseksi lähtötilanteesta (ennen 1. annosta). Jos arvo oli lähtötilanteesta alle LLOQ:n, serovasteena pidettiin rokotuksenjälkeisen määrittelyn tulosta  $\geq 4 \times$  LLOQ.

- a. N = Sellaisten osallistujien lukumäärä, joilta oli saatavilla päteviä ja varmoja GMT-määrittelyjen tuloksia kyseisestä määrittelystä kullakin annoksen saamisen / näytteenoton hetkellä ja joilta oli saatavilla päteviä ja varmoja serovasteen prosenttiarvojen tuloksia kyseisestä määrittelystä sekä lähtötilanteesta että kullakin annoksen saamisen / näytteenoton hetkellä.
- b. GMT-arvot ja kaksisuuntaiset 95 %:n luottamusvälit laskettiin korottamalla potenssiin titterien logaritmikieskiarvot ja vastaavat luottamusvälit (perustuu Studentin t-jakaumaan). LLOQ:n alapuolelle jäävien määrittelytulosten arvoksi määritettiin  $0,5 \times$  LLOQ.
- c. GMR-arvot ja kaksisuuntaiset 95 %:n luottamusvälit laskettiin korottamalla potenssiin titterien logaritmien keskiarvot (nuorempi ikäryhmä miinus 16–25-vuotiaat) ja vastaavat luottamusvälit (perustuu Studentin t-jakaumaan).
- d. Kummassakin nuorempien ikäryhmässä (2–4 vuoden ja 6–23 kuukauden ikäiset) GMR:ään perustuva vertailukelpoisuus (immunobridging) todettiin, jos GMR:n kaksisuuntaisen 95 %:n luottamusvälin alaraja oli  $> 0,67$  ja GMR:n piste-estimaatti oli  $\geq 0,8$ .
- e. SARS-CoV-2:n NT50 määritettiin SARS-CoV-2-viruksen mNeonGreen-mikroneutralisaatiomäärittelyllä. Määrittelyssä käytetään USA\_WA1/2020-kannasta johdettua fluoresoivaa raportoijavirusta, ja viruksen neutralisaatio luetaan Vero-soluista muodostuvasta yksisolukerroksesta. Näytteen NT50 määritetään resiprookkiseksi seerumilaimennokseksi, jossa 50 % viruksista on neutraloitu.
- f. n = Sellaisten osallistujien lukumäärä, joilta oli saatavilla serovastetulos kyseisestä määrittelystä kullakin annoksen saamisen / näytteenoton hetkellä.
- g. Eksakti kaksisuuntainen luottamusväli, joka perustuu Clopper-Pearsonin menetelmään.
- h. Suhteellisten osuuksien ero, joka ilmaistaan prosenttilukuna (nuorempi ikäryhmä miinus 16–25 vuotiaat).
- i. Kaksisuuntainen luottamusväli, joka perustuu Miittisen ja Nurmisen menetelmällä lasketulle suhteellisten osuuksien erolle, ilmaistaan prosenttilukuna.
- j. Kummassakin nuorempien ikäryhmässä (2–4 vuoden ja 6–23 kuukauden ikäiset) serovasteiden prosenttiosuuksiin perustuva vertailukelpoisuus (immunobridging) todettiin, jos osuuksien eron kaksisuuntaisen 95 %:n luottamusvälin alaraja on suurempi kuin -10,0 % ja GMR:ään perustuvat immunobridging-kriteerit täyttyivät.

### Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Comirnaty-valmisteen käytöstä COVID-19:n estämisessä kaikissa pediatrisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

## **5.2 Farmakokinetiikka**

Ei oleellinen.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten ei-kliiniset tiedot eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

### Yleinen toksisuus

Kun rotille annettiin Comirnaty-rokote lihakseen (3 täyttä ihmisille tarkoitettua annosta kerran viikossa, mikä johti suhteellisesti korkeampiin tasoihin rotilla painoeron vuoksi), niillä ilmeni injektiokohdan turvotusta ja punoitusta sekä valkosolumäärän nousua (mukaan lukien basofiilit ja eosinofiilit), mikä viittaa tulehdusvasteeseen sekä portaalialueen hepatosyyttien vakuolisoitumiseen ilman todisteita maksavauriosta. Kaikki muutokset olivat palautuvia.

### Genotoksisuus/karsinogeenisuus

Genotoksisuus- tai karsinogeenisuustutkimuksia ei tehty. Rokotteen komponenttien (lipidit ja mRNA) ei odoteta olevan genotoksisesti potentteja.

### Lisääntymistoksisuus

Lisääntymis- ja kehitystoksisuutta tutkittiin rotilla yhdistetyssä hedelmällisyys- ja kehitystoksisuustutkimuksessa, jossa naarasrotat saivat lihakseen Comirnaty-rokotteen ennen



parittelua ja tiineyden aikana (4 täyttä ihmisille tarkoitettua annosta, mikä johti suhteessa korkeampiin tasoihin rotissa painoeron vuoksi, aina parittelua edeltävästä päivästä 21 tiineyden päivään 20 asti). SARS-CoV-2:n neutraloiva vasta-ainevaste näkyi emorotissa alkaen ajasta ennen parittelua tutkimuksen päättymiseen eli synnytyksen jälkeiseen päivään 21 asti sekä sikiöissä ja poikasissa. Rokotteeseen liittyviä vaikutuksia naaraan hedelmällisyyteen, raskauteen tai alkion, sikiön tai poikasen kehittymiseen ei ollut. Tietoja Comirnaty-rokotteen istukkaan siirtymisestä tai erittymisestä ihmisen rintamaitoon ei ole saatavilla.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

((4-hydroksibutyryli)atsanediyylidi(heksaani-6,1-diyylidi(2-heksyylidekanoaatti) (ALC-0315)  
2-[(polyetyleeniglykoli)-2000]-N,N-ditetradekyyliasetamidi (ALC-0159)  
1,2-distearoyyli-sn-glysero-3-fosfokoliini (DSPC)  
Kolesteroli  
Trometamoli  
Trometamolihydrokloridi  
Sakkarooosi  
Injektionesteisiin käytettävä vesi

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

### 6.3 Kestoaika

Avaamaton injektiopullo:

Pakastettu injektiopullo

18 kuukautta säilytettynä lämpötilassa  $-90...-60$  °C.

Rokote vastaanotetaan pakastettuna lämpötilassa  $-90...-60$  °C. Pakastettuja rokotteita voi säilyttää joko lämpötilassa  $-90...-60$  °C tai lämpötilassa  $2-8$  °C vastaanottamisen jälkeen.

Kun 10 rokotteen pakkausta säilytetään pakastettuna lämpötilassa  $-90...-60$  °C, se voidaan sulattaa joko lämpötilassa  $2-8$  °C kahdessa tunnissa tai yksittäiset injektiopullot voidaan sulattaa huoneenlämmössä (enintään  $30$  °C) 30 minuutissa.

Sulatettu injektiopullo

10 viikkoa, kun säilytetään ja kuljetetaan lämpötilassa  $2-8$  °C 18 kuukauden kestoajan sisällä.

- Kun rokote siirretään säilytettäväksi lämpötilaan  $2-8$  °C, viimeinen käyttöpäivämäärä on kirjoitettava ulkopakkaukseen.
- Kun valmiste siirretään säilytettäväksi lämpötilassa  $2-8$  °C, päivitetty viimeinen käyttöpäivä on kirjoitettava ulkopakkaukseen ja rokote käytettävä tai hävitettävä tähän päivitettyyn viimeiseen käyttöpäivään mennessä. Alkuperäinen viimeinen käyttöpäivä on yliviivattava.
- Jos rokote vastaanotetaan lämpötilassa  $2-8$  °C, se on säilytettävä lämpötilassa  $2-8$  °C. Tarkista, että ulkopakkaukseen on päivitetty viimeinen käyttöpäivä, jonka tulee olla jääkaapissa säilyttämisen viimeinen käyttöpäivä, ja että alkuperäinen viimeinen käyttöpäivä on yliviivattu.

Ennen käyttöä avaamatonta injektiopulloa voi säilyttää enintään 12 tuntia lämpötilassa  $8-30$  °C.

Sulatettuja injektiopulloja voi käsitellä huoneenvalossa.

**Sulatuksen jälkeen rokotetta ei saa pakastaa uudelleen.**

### Lämpötilapoikkeaman käsittely jääkaapissa säilyttämisen aikana

- Säilyvyystiedot osoittavat, että avaamaton injektiopullo säilyy stabiilina enintään 10 viikkoa säilytettäessä lämpötilassa  $-2... 2\text{ °C}$ , 10 viikon ( $2-8\text{ °C}$ ) säilytysjakson aikana
- Säilyvyystiedot osoittavat, että injektiopulloa voidaan säilyttää enintään 24 tuntia lämpötilassa  $8...30\text{ °C}$ , sisältäen enintään 12 tuntia ensimmäisen annoksen ottamisen jälkeen.

Nämä tiedot on tarkoitettu ohjeeksi terveydenhuollon ammattilaisille ainoastaan ohimenevän lämpötilapoikkeaman tapauksessa.

### Laimennettu lääkevalmiste

Kemiallisen ja fysikaalisen käytönaikaisen säilyvyyden on osoitettu olevan 12 tuntia lämpötilassa  $2-30\text{ °C}$  sen jälkeen, kun valmiste on laimennettu  $9\text{ mg/ml}$  ( $0,9\%$ ) natriumkloridi-injektionesteellä, mukaan lukien enintään 6 tunnin pituinen kuljetusaika. Mikrobiologiselta kannalta valmiste on käytettävä välittömästi, ellei laimennusmenetelmä sulje pois mikrobikontaminaation mahdollisuutta. Jos sitä ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

## 6.4 Säilytys

Säilytä pakastettuna lämpötilassa  $-90...-60\text{ °C}$ .  
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Säilytyksen aikana on minimoitava altistus valaistukselle ja vältettävä altistusta suoralle auringonvalolle ja ultravioletivalolle.

Sulatetun ja laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

## 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

$0,4\text{ ml}$  konsentraattia, dispersiota varten,  $2\text{ ml:n}$  läpinäkyvä moniannosinjektiopullo (tyypin I lasia), jossa on tulppa (synteettistä bromobutyylimukia) ja muovinen punaruskea napsautuskorkki sekä alumiinitivist. Yksi injektiopullo sisältää 10 annosta, ks. kohta 6.6.

Pakkauskoko: 10 injektiopulloa

## 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

### Käsittelyohjeet ennen käyttöä

Terveydenhuollon ammattilaisen on valmistettava Comirnaty Omicron XBB.1.5 aseptisellä tekniikalla, jotta valmistetun dispersion steriiliys voidaan varmistaa.

- Tarkista, että injektiopullossa on **muovinen punaruskea korkki** ja valmisteen **nimi on Comirnaty Omicron XBB.1.5 (3 mikrogrammaa)/annos injektio-konsentraatti, dispersiota varten** (6 kuukauden – 4 vuoden ikäiset lapset ja imeväiset).
- Jos injektiopullossa on toisen valmisteen nimi etiketissä, katso kyseisen lääkekuodon valmisteyhteenvedoa.
- Jos injektiopullo säilytetään pakastettuna, se on sulatettava ennen käyttöä. Pakastetut injektiopullot on siirrettävä sulamaan tilaan, jonka lämpötila on  $2-8\text{ °C}$ ; 10 injektiopullon pakkauksen sulamiseen voi kulua 2 tuntia. Varmista ennen käyttöä, että injektiopullot ovat täysin sulaneita.
- Kun siirrät injektiopullot säilytykseen lämpötilaan  $2-8\text{ °C}$ , päivitä kotelossa oleva viimeinen käyttöpäivämäärä.
- Avaamattomia injektiopulloja voi **säilyttää 10 viikkoa lämpötilassa  $2-8\text{ °C}$** , jos pakkauksen painettu viimeinen käyttöpäivämäärä (EXP) ei ylity.
- Yksittäisiä pakastettuja injektiopulloja voi vaihtoehtoisesti sulattaa 30 minuutin ajan enintään  $30\text{ °C:n}$  lämpötilassa.
- Ennen käyttöä avaamatonta injektiopulloa voidaan säilyttää korkeintaan 12 tuntia enintään  $30\text{ °C:n}$  lämpötilassa. Sulatettuja injektiopulloja voi käsitellä huoneenvalossa.

### Laimennus

- Anna sulatetun injektiopullon lämmitä huoneenlämpöiseksi, ja kääntele sitä varovasti 10 kertaa ennen laimentamista. Ei saa ravistaa.
- Ennen laimennusta sulatettu dispersio voi sisältää valkoisia tai vaaleita läpinäkymättömiä hajanaisia hiukkasia.
- Sulatettu rokote on laimennettava alkuperäisessä injektiopullossa **2,2 ml:lla natriumkloridia 9 mg/ml (0,9 %) -injektionesteellä, liuosta varten**, käyttämällä 21 gaugen tai ohuempaa neulaa ja aseptisia tekniikoita.
- Injektiopullon paine on tasattava, ennen kuin neula poistetaan injektiopullosta, vetämällä 2,2 ml ilmaa tyhjiään laimennusruiskuun.
- Laimennettua dispersiota on käännettävä varovasti ylösalaisin 10 kertaa. Ei saa ravistaa.
- Laimennetun rokotteen pitäisi olla valkoista tai vaaleaa dispersiota, jossa ei näy hiukkasia. Älä käytä laimennettua rokotetta, jos siinä näkyy hiukkasia tai värimuutoksia.
- Laimennettua rokotetta sisältäviin injektiopulloihin on merkittävä asianmukainen **hävityspäivämäärä ja -kellonaika**.
- **Laimennuksen jälkeen** säilytä lämpötilassa 2-30 °C ja käytä **12 tunnin** kuluessa.
- Laimennettua dispersiota ei saa pakastaa eikä ravistaa. Jos laimennettua dispersiota säilytetään jääkaapissa, sen on annettava lämmitä huoneenlämpöiseksi ennen käyttöä.

### 0,2 ml:n annosten valmisteleminen

- Laimennuksen jälkeen injektiopullo sisältää 2,6 ml rokotetta, josta voidaan vetää kymmenen 0,2 ml:n annosta.
- Puhdista injektiopullon tulppa kertakäyttöisellä antiseptisellä vanulapulla noudattaen aseptista tekniikkaa.
- Vedä ruiskuun 0,2 ml 6 kuukauden – 4 vuoden ikäisille lapsille ja imeväisille tarkoitettua Comirnaty Omicron XBB.1.5 -valmistetta. Jotta yhdestä injektiopullosta saataisiin vedettyä kymmenen annosta, on **käytettävä pienen kuolleen tilavuuden ruiskuja ja/tai neuloja**. Ruisku- ja neulayhdistelmän kuollut tilavuus ei saa olla yli 35 mikrolitraa. Jos käytetään vakioruiskuja ja -neuloja, liuosta ei ehkä ole riittävästi, jotta yhdestä injektiopullosta voitaisiin vetää kymmenes annos.
- Jokaisessa annoksessa on oltava 0,2 ml rokotetta.
- Jos injektiopullossa jäljellä olevasta määrästä ei voida saada täyttä 0,2 ml:n annosta, hävitä injektiopullo ja mahdollinen yli jäänyt määrä.
- Hävitä käyttämätön rokote 12 tunnin sisällä laimennuksesta.

### Hävittäminen

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

BioNTech Manufacturing GmbH  
An der Goldgrube 12  
55131 Mainz  
Saksa  
Puhelin: +49 6131 9084-0  
Faksi: +49 6131 9084-2121  
service@biontech.de

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/20/1528/024

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 21. joulukuuta 2020  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 10. lokakuuta 2022

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

## **LIITE II**

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJAT  
JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT  
VALMISTAJAT**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT  
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT  
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA  
KÄYTTÖÄ**

## **A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJAT JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**

### Biologisen vaikuttavan aineen valmistajien nimet ja osoitteet

BioNTech Manufacturing Marburg GmbH  
Emil-von-Behring-Strasse 76  
35041 Marburg  
Saksa

Pfizer Ireland Pharmaceuticals  
Grange Castle Business Park  
Clondalkin  
Dublin 22  
Irlanti

Wyeth BioPharma Division of Wyeth Pharmaceuticals LLC  
1 Burt Road  
Andover, MA 01810  
USA

### Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

BioNTech Manufacturing GmbH  
Kupferbergterrasse 17 - 19  
55116 Mainz  
Saksa

Pfizer Manufacturing Belgium NV  
Rijksweg 12  
Puurs-Sint-Amands, 2870  
Belgia

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke.

- **Erän virallinen vapauttaminen**

Direktiivin 2001/83/EC 114 artiklan mukaisesti erän virallinen vapauttaminen on suoritettava valtion laboratorioissa tai tähän tarkoitukseen osoitetussa laboratorioissa.

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

**D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

• **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

**LIITE III**

**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**



## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

## ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

### LAATIKON ETIKETTI

#### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

COMIRNATY 30 mikrogrammaa/annos injektiokonsentraatti, dispersiota varten  
aikuiset ja vähintään 12-vuotiaat nuoret  
COVID-19-mRNA-rokote  
totsinameraani

#### 2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Laimennuksen jälkeen yksi injektiopullo sisältää kuusi 0,3 ml:n annosta.

#### 3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, kolesteroli, kaliumkloridi, kaliumdivetyfosfaatti, natriumkloridi, dinatriumfosfaattidihydraatti, sakkaroosi, injektionesteisiin käytettävä vesi, natriumhydroksidi, kloorivetyhappo

#### 4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektiokonsentraatti, dispersiota varten  
195 moniannosinjektiopulloa

#### 5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lihakseen laimennuksen jälkeen.  
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.



Skannaamalla saa lisätietoa.  
[www.comirnatyglobal.com](http://www.comirnatyglobal.com)

Ennen käyttöä: jokainen injektiopullo on laimennettava 1,8 ml:lla natriumkloridia 9 mg/ml (0,9 %) -injektionestettä, liuosta.

#### 6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP (lämpötilassa -90...-60 °C)

Viimeinen käyttöpäivämäärä lämpötilassa 2-8 °C: .....

(Enintään 1 kuukausi; viivaa yli aiempi viimeinen käyttöpäivämäärä.)

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Ennen laimentamista säilytä alkuperäispakkauksessa lämpötilassa -90...-60 °C. Herkkä valolle. Laimennuksen jälkeen on säilytettävä lämpötilassa 2-30 °C, ja käytettävä 6 tunnin sisällä.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

BioNTech Manufacturing GmbH  
An der Goldgrube 12  
55131 Mainz, Saksa

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/20/1528/001

**13. ERÄNUMERO**

LOT

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT  
INJEKTIOPULLON ETIKETTI**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

COMIRNATY 30 mikrog steriili konsentraatti  
COVID-19-mRNA-rokote  
totsinameraani  
i.m.

**2. ANTOTAPA**

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

LOT

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

Kuusi 30 mikrogramman annosta laimennuksen jälkeen

**6. MUUTA**

Hävitysaika:

## ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

**PAHVIKOTELO (10 injektiopulloa)**  
**LAATIKON ETIKETTI (195 injektiopulloa)**

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

COMIRNATY 30 mikrogrammaa/annos injektioneste, dispersio  
aikuiset ja vähintään 12-vuotiaat nuoret  
COVID-19-mRNA-rokote  
totsinameraani

### 2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

#### Kerta-annosinjektiopullot

Yksi injektiopullo sisältää yhden 0,3 ml:n annoksen.

#### Moniannosinjektiopullot

Yksi injektiopullo sisältää kuusi 0,3 ml:n annosta.

### 3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, kolesteroli, trometamoli, trometamolihydrokloridi, sakkaroosi, injektionesteisiin käytettävä vesi

### 4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, dispersio

#### Kerta-annosinjektiopullot

10 kerta-annosinjektiopulloa

#### Moniannosinjektiopullot

10 moniannosinjektiopulloa

195 moniannosinjektiopulloa

### 5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lihakseen.  
Ei saa laimentaa.  
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.



Skannaamalla saa lisätietoa.  
[www.comirnatyglobal.com](http://www.comirnatyglobal.com)

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP (lämpötilassa -90...-60 °C)

Viimeinen käyttöpäivämäärä lämpötilassa 2-8 °C: .....

(Enintään 10 viikkoa; viivaa yli aiempi viimeinen käyttöpäivämäärä.)

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alkuperäispakkauksessa lämpötilassa 2...8 °C. Ei saa pakastaa uudelleen. Herkkä valolle.

Moniannosinjektiopullot

Ensimmäisen annoksen ottamisen jälkeen rokotetta on säilytettävä lämpötilassa 2-30 °C, ja se on käytettävä 12 tunnin sisällä.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

BioNTech Manufacturing GmbH  
An der Goldgrube 12  
55131 Mainz, Saksa

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

Kerta-annosinjektiopullot

EU/1/20/1528/013

Moniannosinjektiopullot

EU/1/20/1528/002 10 moniannosinjektiopulloa

EU/1/20/1528/003 195 moniannosinjektiopulloa

**13. ERÄNUMERO**

LOT

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN



**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT  
INJEKTIOPULLON ETIKETTI**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

COMIRNATY 30 mikrog injektio  
COVID-19-mRNA-rokote  
totsinameraani  
i.m.

**2. ANTOTAPA**

Ei saa laimentaa

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

LOT

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

Kerta-annosinjektiopullot  
1 annos

Moniannosinjektiopullot  
Kuusi 30 mikrogramman annosta

**6. MUUTA**

Moniannosinjektiopullot  
Hävitysaika:

## ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

**PAHVIKOTELO (10 injektiopulloa)**  
**LAATIKON ETIKETTI (195 injektiopulloa)**

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

COMIRNATY 10 mikrogrammaa/annos injektiokonsentraatti, dispersiota varten  
5–11-vuotiaat lapset  
COVID-19-mRNA-rokote  
totsinameraani

### 2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Laimennuksen jälkeen yksi injektiopullo sisältää kymmenen 0,2 ml:n annosta.

### 3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, kolesteroli, trometamoli, trometamolihydrokloridi, sakkaroosi, injektionesteisiin käytettävä vesi

### 4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektiokonsentraatti, dispersiota varten  
10 moniannosinjektiopulloa  
195 moniannosinjektiopulloa

### 5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lihakseen laimennuksen jälkeen.  
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.



Skannaamalla saa lisätietoa.  
[www.comirnatyglobal.com](http://www.comirnatyglobal.com)

Ennen käyttöä: laimenna jokainen injektiopullo 1,3 ml:lla natriumkloridia 9 mg/ml (0,9 %) -injektionestettä, liuosta.

### 6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP (lämpötilassa -90...-60 °C)

Viimeinen käyttöpäivämäärä lämpötilassa 2-8 °C: .....

(Enintään 10 viikkoa; viivaa yli aiempi viimeinen käyttöpäivämäärä.)

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alkuperäispakkauksessa lämpötilassa 2...8 °C. Ei saa pakastaa uudelleen.

Herkkä valolle.

Laimennuksen jälkeen on säilytettävä lämpötilassa 2-30 °C, ja on käytettävä 12 tunnin sisällä.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

BioNTech Manufacturing GmbH

An der Goldgrube 12

55131 Mainz, Saksa

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/20/1528/004 10 moniannospulloa

EU/1/20/1528/005 195 moniannospulloa

**13. ERÄNUMERO**

LOT

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunniste.

<b>18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT</b>
--

PC  
SN  
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT  
INJEKTIOPULLON ETIKETTI**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

COMIRNATY 10 mikrog steriili konsentraatti  
COVID-19-mRNA-rokote  
totsinameraani  
i.m.

**2. ANTOTAPA**

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

LOT

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

Kymmenen 10 mikrogramman annosta laimentamisen jälkeen

**6. MUUTA**

Hävitysaika:

## ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

### PAHVIKOTELO

#### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

COMIRNATY 3 mikrogrammaa/annos injektiokonsentraatti, dispersiota varten  
6 kuukauden – 4 vuoden ikäiset lapset  
COVID-19-mRNA-rokote  
totsinameraani

#### 2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Laimennuksen jälkeen yksi injektiopullo sisältää kymmenen 0,2 ml:n annosta.

#### 3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, kolesteroli, trometamoli, trometamolihydrokloridi, sakkaroosi, injektionesteisiin käytettävä vesi

#### 4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektiokonsentraatti, dispersiota varten  
10 moniannosinjektiopulloa

#### 5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lihakseen laimennuksen jälkeen.  
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.



Skannaamalla saa lisätietoa.  
[www.comirnatyglobal.com](http://www.comirnatyglobal.com)

Ennen käyttöä: jokainen injektiopullo on laimennettava 2,2 ml:lla natriumkloridia 9 mg/ml (0,9 %) -injektionestettä, liuosta.

#### 6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

#### 7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP (lämpötilassa -90...-60 °C)

Viimeinen käyttöpäivämäärä lämpötilassa 2-8 °C: .....

(Enintään 10 viikkoa; viivaa yli aiempi viimeinen käyttöpäivämäärä.)

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alkuperäispakkauksessa lämpötilassa 2...8 °C. Ei saa pakastaa uudelleen.

Herkkä valolle.

Laimennuksen jälkeen säilytettävä lämpötilassa 2-30 °C, ja käytettävä 12 tunnin sisällä.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN****11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

BioNTech Manufacturing GmbH

An der Goldgrube 12

55131 Mainz, Saksa

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/20/1528/010

**13. ERÄNUMERO**

LOT

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU****15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN



**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT  
INJEKTIOPULLON ETIKETTI**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

COMIRNATY 3 mikrog steriili konsentraatti  
COVID-19-mRNA-rokote  
totsinameraani  
i.m.

**2. ANTOTAPA**

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

LOT

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

Kymmenen 3 mikrogramman annosta laimentamisen jälkeen

**6. MUUTA**

Hävitysaika:

## **ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**PAHVIKOTELO (10 injektiopulloa)**  
**LAATIKON ETIKETTI (195 injektiopulloa)**

### **1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

COMIRNATY Original/Omicron BA.1 (15/15 mikrogrammaa)/annos injektioneste, dispersio  
aikuiset ja vähintään 12-vuotiaat nuoret  
COVID-19-mRNA-rokote  
totsinameraani/riltotsinameraani

### **2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi injektiopullo sisältää kuusi 0,3 ml:n annosta.  
Yksi annos sisältää 15 mikrogrammaa totsinaameraania ja 15 mikrogrammaa riltotsinaameraania.

### **3. LUETTELO APUAINEISTA**

Apuaineet: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, kolesteroli, trometamoli, trometamolihydrokloridi,  
sakkarooosi, injektionesteisiin käytettävä vesi

### **4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Injektioneste, dispersio  
10 moniannosinjektiopulloa  
195 moniannosinjektiopulloa

### **5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lihakseen.  
Ei saa laimentaa.  
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.



Skannaamalla saa lisätietoa.  
[www.comirnatyglobal.com](http://www.comirnatyglobal.com)

### **6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP (lämpötilassa -90...-60 °C)

Viimeinen käyttöpäivämäärä lämpötilassa 2-8 °C: .....

(Enintään 10 viikkoa; viivaa yli aiempi viimeinen käyttöpäivämäärä.)

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alkuperäispakkauksessa lämpötilassa 2...8 °C. Ei saa pakastaa uudelleen.

Herkkä valolle.

Ensimmäisen annoksen ottamisen jälkeen rokotetta on säilytettävä lämpötilassa 2-30 °C, ja se on käytettävä 12 tunnin sisällä.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

BioNTech Manufacturing GmbH

An der Goldgrube 12

55131 Mainz, Saksa

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/20/1528/006 10 moniannosinjektiopulloa

EU/1/20/1528/007 195 moniannosinjektiopulloa

**13. ERÄNUMERO**

LOT

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunniste.

<b>18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT</b>
--

PC  
SN  
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT  
INJEKTIOPULLON ETIKETTI**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

COMIRNATY Original/Omicron BA.1 15/15 mikrog injektio  
COVID-19-mRNA-rokote  
totsinameraani/riltotsinameraani  
i.m.

**2. ANTOTAPA**

Ei saa laimentaa

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

LOT

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

Kuusi 15/15 mikrogramman annosta

**6. MUUTA**

Hävitysaika:

## ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

**PAHVIKOTELO (10 injektiopulloa)**  
**LAATIKON ETIKETTI (195 injektiopulloa)**

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

COMIRNATY Original/Omicron BA.4-5 (15/15 mikrogrammaa)/annos injektioneste, dispersio  
aikuiset ja vähintään 12-vuotiaat nuoret  
COVID-19-mRNA-rokote  
totsinameraani/famtotsinameraani

### 2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi annos sisältää 15 mikrogrammaa totsinameraania ja 15 mikrogrammaa famtotsinameraania.

#### Kerta-annosinjektiopullot

Yksi injektiopullo sisältää yhden 0,3 ml:n annoksen.

#### Moniannosinjektiopullot

Yksi injektiopullo sisältää kuusi 0,3 ml:n annosta.

### 3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, kolesteroli, trometamoli, trometamolihydrokloridi, sakkaroosi, injektionesteisiin käytettävä vesi

### 4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, dispersio

#### Kerta-annosinjektiopullot

10 kerta-annosinjektiopulloa

#### Moniannosinjektiopullot

10 moniannosinjektiopulloa

195 moniannosinjektiopulloa

### 5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lihakseen.  
Ei saa laimentaa.  
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.



Skannaamalla saa lisätietoa.  
www.comirnatyglobal.com

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP (lämpötilassa  $-90...-60\text{ °C}$ )

Viimeinen käyttöpäivämäärä lämpötilassa  $2-8\text{ °C}$ : .....

(Enintään 10 viikkoa; viivaa yli aiempi viimeinen käyttöpäivämäärä.)

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alkuperäispakkauksessa lämpötilassa  $2...8\text{ °C}$ . Ei saa pakastaa uudelleen.  
Herkkä valolle.

Moniannosinjektiopullot

Ensimmäisen annoksen ottamisen jälkeen rokotetta on säilytettävä lämpötilassa  $2-30\text{ °C}$ , ja se on käytettävä 12 tunnin sisällä.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

BioNTech Manufacturing GmbH  
An der Goldgrube 12  
55131 Mainz, Saksa

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

Kerta-annosinjektiopullot

EU/1/20/1528/014

Moniannosinjektiopullot

EU/1/20/1528/008 10 moniannosinjektiopulloa  
EU/1/20/1528/009 195 moniannosinjektiopulloa

**13. ERÄNUMERO**

LOT

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN



**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT  
INJEKTIOPULLON ETIKETTI**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

COMIRNATY Original/Omicron BA.4-5 15/15 mikrog injektio  
COVID-19-mRNA-rokote  
totsinameraani/famtotsinameraani  
i.m.

**2. ANTOTAPA**

Ei saa laimentaa

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

LOT

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

Kerta-annosinjektiopullo  
1 annos

Moniannosinjektiopullot  
Kuusi 15/15 mikrogramman annosta

**6. MUUTA**

Moniannosinjektiopullot:  
Hävitysaika:

## ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

**PAHVIKOTELO (10 injektiopulloa)**  
**LAATIKON ETIKETTI (195 injektiopulloa)**

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

COMIRNATY Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogrammaa)/annos injektiokonsentraatti, dispersiota varten  
5–11-vuotiaat lapset  
COVID-19-mRNA-rokote  
totsinameraani/famtotsinameraani

### 2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Laimennuksen jälkeen yksi injektiopullo sisältää kymmenen 0,2 ml:n annosta.  
Yksi annos sisältää 5 mikrogrammaa totsinaameraania ja 5 mikrogrammaa famtotsinameraania.

### 3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, kolesteroli, trometamoli, trometamolihydrokloridi, sakkaroosi, injektionesteisiin käytettävä vesi

### 4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektiokonsentraatti, dispersiota varten  
10 moniannosinjektiopulloa  
195 moniannosinjektiopulloa

### 5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lihakseen laimennuksen jälkeen.  
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.



Skannaamalla saa lisätietoa.  
[www.comirnatyglobal.com](http://www.comirnatyglobal.com)

Ennen käyttöä: jokainen injektiopullo on laimennettava 1,3 ml:lla natriumkloridia 9 mg/ml (0,9 %) -injektionestettä, liuosta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP (lämpötilassa -90...-60 °C)

Viimeinen käyttöpäivämäärä lämpötilassa 2-8 °C: .....

(Enintään 10 viikkoa; viivaa yli aiempi viimeinen käyttöpäivämäärä.)

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alkuperäispakkauksessa lämpötilassa 2...8 °C. Ei saa pakastaa uudelleen.

Herkkä valolle.

Laimennuksen jälkeen säilytettävä lämpötilassa 2-30 °C, ja käytettävä 12 tunnin sisällä.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

BioNTech Manufacturing GmbH  
An der Goldgrube 12  
55131 Mainz, Saksa

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/20/1528/011 10 moniannospulloa  
EU/1/20/1528/012 195 moniannospulloa

**13. ERÄNUMERO**

LOT

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnusteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT  
INJEKTIOPULLON ETIKETTI**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

COMIRNATY Original/Omicron BA.4-5 5/5 mikrog steriili konsentraatti  
COVID-19-mRNA-rokote  
totsinameraani/famtotsinameraani  
i.m.

**2. ANTOTAPA**

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

LOT

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

Kymmenen 5/5 mikrogramman annosta laimentamisen jälkeen

**6. MUUTA**

Hävitysaika:

## ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

### PAHVIKOTELO

#### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

COMIRNATY Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogrammaa)/annos injektioneste, dispersio  
5–11-vuotiaat lapset  
COVID-19-mRNA-rokote  
totsinameraani/famtotsinameraani

#### 2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi annos sisältää 5 mikrogrammaa totsinameraania ja 5 mikrogrammaa famtotsinameraania.

##### Kerta-annosinjektiopullot

Yksi injektiopullo sisältää yhden 0,3 ml:n annoksen.

##### Moniannosinjektiopullot

Yksi injektiopullo sisältää kuusi 0,3 ml:n annosta.

#### 3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, kolesteroli, trometamoli, trometamolihydrokloridi, sakkaroosi, injektionesteisiin käytettävä vesi

#### 4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, dispersio

##### Kerta-annosinjektiopullot

10 kerta-annosinjektiopulloa

##### Moniannosinjektiopullot

10 moniannosinjektiopulloa

#### 5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lihakseen.  
Ei saa laimentaa.  
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.



Skannaamalla saa lisätietoa.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP (lämpötilassa  $-90...-60$  °C)

Viimeinen käyttöpäivämäärä lämpötilassa  $2-8$  °C: .....

(Enintään 10 viikkoa; viivaa yli aiempi viimeinen käyttöpäivämäärä.)

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alkuperäispakkauksessa lämpötilassa  $2...8$  °C. Ei saa pakastaa uudelleen.  
Herkkä valolle.

Moniannosinjektiopullot

Ensimmäisen annoksen ottamisen jälkeen rokotetta on säilytettävä lämpötilassa  $2-30$  °C, ja se on käytettävä 12 tunnin sisällä.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

BioNTech Manufacturing GmbH  
An der Goldgrube 12  
55131 Mainz, Saksa

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

Kerta-annosinjektiopullot

EU/1/20/1528/015

Moniannosinjektiopullot

EU/1/20/1528/016

**13. ERÄNUMERO**

LOT

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN



**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT  
INJEKTIOPULLON ETIKETTI**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

COMIRNATY Original/Omicron BA.4-5 5/5 mikrog injektio  
COVID-19-mRNA-rokote  
totsinameraani/famtotsinameraani  
i.m.

**2. ANTOTAPA**

Ei saa laimentaa

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

LOT

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

Kerta-annosinjektiopullo

1 annos

Moniannosinjektiopullot

Kuusi 5/5 mikrogramman annosta

**6. MUUTA**

Moniannosinjektiopullot:

Hävitysaika:

## ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

### PAHVIKOTELO

#### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mikrogrammaa)/annos injektiokonsentraatti, dispersiota varten  
6 kuukauden – 4 vuoden ikäiset lapset  
COVID-19-mRNA-rokote  
totsinameraani/famtotsinameraani

#### 2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Laimennuksen jälkeen yksi injektiopullo sisältää kymmenen 0,2 ml:n annosta.  
Yksi annos sisältää 1,5 mikrogrammaa totsinaameraania ja 1,5 mikrogrammaa famtotsinameraania.

#### 3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, kolesteroli, trometamoli, trometamolihydrokloridi, sakkaroosi, injektionesteisiin käytettävä vesi

#### 4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektiokonsentraatti, dispersiota varten  
10 moniannosinjektiopulloa

#### 5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lihakseen laimennuksen jälkeen.  
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.



Skannaamalla saa lisätietoa.  
[www.comirnatyglobal.com](http://www.comirnatyglobal.com)

Ennen käyttöä.: jokainen injektiopullo on laimennettava 2,2 ml:lla natriumkloridia 9 mg/ml (0,9 %) -injektionestettä, liuosta.

#### 6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP (lämpötilassa -90...-60 °C)

Viimeinen käyttöpäivämäärä lämpötilassa 2-8 °C: .....

(Enintään 10 viikkoa; viivaa yli aiempi viimeinen käyttöpäivämäärä.)

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alkuperäispakkauksessa lämpötilassa 2...8 °C. Ei saa pakastaa uudelleen.

Herkkä valolle.

Laimennuksen jälkeen säilytettävä lämpötilassa 2-30 °C, ja käytettävä 12 tunnin sisällä.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

BioNTech Manufacturing GmbH

An der Goldgrube 12

55131 Mainz, Saksa

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/20/1528/017

**13. ERÄNUMERO**

LOT

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT  
INJEKTIOPULLON ETIKETTI**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

COMIRNATY Original/Omicron BA.4-5 1,5/1,5 mikrog steriili konsentraatti  
COVID-19-mRNA-rokote  
totsinameraani/famtotsinameraani  
i.m.

**2. ANTOTAPA**

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

LOT

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

Kymmenen 1,5/1,5 mikrogrammaa laimentamisen jälkeen

**6. MUUTA**

Hävitysaika:

## ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

**PAHVIKOTELO (10 injektiopulloa)**  
**LAATIKON ETIKETTI (195 injektiopulloa)**

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

COMIRNATY Omicron XBB.1.5 30 mikrogrammaa/annos injektioneste, dispersio  
aikuiset ja vähintään 12-vuotiaat nuoret  
COVID-19-mRNA-rokote  
rakstotsinameraani

### 2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi annos sisältää 30 mikrogrammaa rakstotsinameraania.

#### Kerta-annosinjektiopullot

Yksi injektiopullo sisältää yhden 0,3 ml:n annoksen.

#### Moniannosinjektiopullot

Yksi injektiopullo sisältää kuusi 0,3 ml:n annosta.

### 3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, kolesteroli, trometamoli, trometamolihydrokloridi, sakkaroosi, injektionesteisiin käytettävä vesi

### 4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, dispersio

#### Kerta-annosinjektiopullot

10 kerta-annosinjektiopulloa

#### Moniannosinjektiopullot

10 moniannosinjektiopulloa

195 moniannosinjektiopulloa

### 5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lihakseen.  
Ei saa laimentaa.  
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.



Skannaamalla saa lisätietoa.  
www.comirnatyglobal.com

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP (lämpötilassa  $-90...-60\text{ °C}$ )

Viimeinen käyttöpäivämäärä lämpötilassa  $2-8\text{ °C}$ : .....

(Enintään 10 viikkoa; viivaa yli aiempi viimeinen käyttöpäivämäärä.)

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alkuperäispakkauksessa lämpötilassa  $2...8\text{ °C}$ . Ei saa pakastaa uudelleen. Herkkä valolle.

Moniannosinjektiopullot

Ensimmäisen annoksen ottamisen jälkeen rokotetta on säilytettävä lämpötilassa  $2-30\text{ °C}$ , ja se on käytettävä 12 tunnin sisällä.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

BioNTech Manufacturing GmbH  
An der Goldgrube 12  
55131 Mainz, Saksa

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

Kerta-annosinjektiopullot

EU/1/20/1528/018

**Moniannosinjektiopullot**

EU/1/20/1528/019 10 moniannosinjektiopulloa

EU/1/20/1528/020 195 moniannosinjektiopulloa

**13. ERÄNUMERO**

LOT

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN



**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT  
INJEKTIOPULLON ETIKETTI**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

COMIRNATY Omicron XBB.1.5 30 mikrog injektio  
COVID-19-mRNA-rokote  
rakstotsinameraani  
i.m.

**2. ANTOTAPA**

Ei saa laimentaa

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

LOT

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

Kerta-annosinjektiopullot  
1 annos

Moniannosinjektiopullot  
Kuusi 30 mikrogramman annosta

**6. MUUTA**

Moniannosinjektiopullot  
Hävitysaika:

## ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

### PAHVIKOTELO

#### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

COMIRNATY Omicron XBB.1.5 10 mikrogrammaa/annos injektiokonsentraatti, dispersiota varten  
5–11-vuotiaat lapset  
COVID-19-mRNA-rokote  
rakstotsinameraani

#### 2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Laimennuksen jälkeen yksi injektiopullo sisältää kymmenen 0,2 ml:n annosta.  
Yksi annos sisältää 10 mikrogrammaa rakstotsinameraania.

#### 3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, kolesteroli, trometamoli, trometamolihydrokloridi, sakkaroosi, injektionesteisiin käytettävä vesi

#### 4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektiokonsentraatti, dispersiota varten  
10 moniannosinjektiopulloa

#### 5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lihakseen laimennuksen jälkeen.  
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.



Skannaamalla saa lisätietoa.  
[www.comirnatyglobal.com](http://www.comirnatyglobal.com)

Ennen käyttöä: laimenna jokainen injektiopullo 1,3 ml:lla natriumkloridia 9 mg/ml (0,9 %) -injektionestettä, liuosta.

#### 6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP (lämpötilassa -90...-60 °C)

Viimeinen käyttöpäivämäärä lämpötilassa 2-8 °C: .....

(Enintään 10 viikkoa; viivaa yli aiempi viimeinen käyttöpäivämäärä.)

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alkuperäispakkauksessa lämpötilassa 2...8 °C. Ei saa pakastaa uudelleen.

Herkkä valolle.

Laimennuksen jälkeen on säilytettävä lämpötilassa 2-30 °C, ja on käytettävä 12 tunnin sisällä.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

BioNTech Manufacturing GmbH

An der Goldgrube 12

55131 Mainz, Saksa

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/20/1528/021

**13. ERÄNUMERO**

LOT

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT  
INJEKTIOPULLON ETIKETTI**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

COMIRNATY Omicron XBB.1.5 10 mikrog steriili konsentraatti  
COVID-19-mRNA-rokote  
rakstotsinameraani  
i.m.

**2. ANTOTAPA**

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

LOT

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

Kymmenen 10 mikrogramman annosta laimentamisen jälkeen

**6. MUUTA**

Hävitysaika:

## ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

### PAHVIKOTELO

#### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

COMIRNATY Omicron XBB.1.5 10 mikrogrammaa/annos injektioneste, dispersio  
5–11-vuotiaat lapset  
COVID-19-mRNA-rokote  
rakstotsinameraani

#### 2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi annos sisältää 10 mikrogrammaa rakstotsinameraania.

##### Kerta-annosinjektiopullot

Yksi injektiopullo sisältää yhden 0,3 ml:n annoksen.

##### Moniannosinjektiopullot

Yksi injektiopullo sisältää kuusi 0,3 ml:n annosta.

#### 3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, kolesteroli, trometamoli, trometamolihydrokloridi, sakkaroosi, injektionesteisiin käytettävä vesi

#### 4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, dispersio

##### Kerta-annosinjektiopullot

10 kerta-annosinjektiopulloa

##### Moniannosinjektiopullot

10 moniannosinjektiopulloa

#### 5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lihakseen.  
Ei saa laimentaa.  
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.



Skannaamalla saa lisätietoa.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP (lämpötilassa -90...-60 °C)

Viimeinen käyttöpäivämäärä lämpötilassa 2-8 °C: .....

(Enintään 10 viikkoa; viivaa yli aiempi viimeinen käyttöpäivämäärä.)

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alkuperäispakkauksessa lämpötilassa 2...8 °C. Ei saa pakastaa uudelleen.  
Herkkä valolle.

Moniannosinjektiopullot

Ensimmäisen annoksen ottamisen jälkeen rokotetta on säilytettävä lämpötilassa 2-30 °C, ja se on käytettävä 12 tunnin sisällä.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

BioNTech Manufacturing GmbH  
An der Goldgrube 12  
55131 Mainz, Saksa

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

Kerta-annosinjektiopullot

EU/1/20/1528/022

Moniannosinjektiopullot

EU/1/20/1528/023

**13. ERÄNUMERO**

LOT

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN



**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT  
INJEKTIOPULLON ETIKETTI**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

COMIRNATY Omicron XBB.1.5 10 mikrog injektio  
COVID-19-mRNA-rokote  
rakstotsinameraani  
i.m.

**2. ANTOTAPA**

Ei saa laimentaa

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

LOT

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

Kerta-annosinjektiopullo  
1 annos

Moniannosinjektiopullot  
Kuusi 10 mikrogramman annosta

**6. MUUTA**

Moniannosinjektiopullot:  
Hävitysaika:

## ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

### PAHVIKOTELO

#### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

COMIRNATY Omicron XBB.1.5 3 mikrogrammaa/annos injektiokonsentraatti, dispersiota varten  
6 kuukauden – 4 vuoden ikäiset lapset  
COVID-19-mRNA-rokote  
rakstotsinameraani

#### 2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Laimennuksen jälkeen yksi injektiopullo sisältää kymmenen 0,2 ml:n annosta.  
Yksi annos sisältää 3 mikrogrammaa rakstotsinameraania.

#### 3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, kolesteroli, trometamoli, trometamolihydrokloridi, sakkaroosi, injektionesteisiin käytettävä vesi

#### 4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektiokonsentraatti, dispersiota varten  
10 moniannosinjektiopulloa

#### 5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lihakseen laimennuksen jälkeen.  
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.



Skannaamalla saa lisätietoa.  
[www.comirnatyglobal.com](http://www.comirnatyglobal.com)

Ennen käyttöä: jokainen injektiopullo on laimennettava 2,2 ml:lla natriumkloridia 9 mg/ml (0,9 %) -injektionestettä, liuosta.

#### 6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP (lämpötilassa -90...-60 °C)

Viimeinen käyttöpäivämäärä lämpötilassa 2-8 °C: .....

(Enintään 10 viikkoa; viivaa yli aiempi viimeinen käyttöpäivämäärä.)

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alkuperäispakkauksessa lämpötilassa 2...8 °C. Ei saa pakastaa uudelleen.

Herkkä valolle.

Laimennuksen jälkeen säilytettävä lämpötilassa 2-30 °C, ja käytettävä 12 tunnin sisällä.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

BioNTech Manufacturing GmbH

An der Goldgrube 12

55131 Mainz, Saksa

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/20/1528/024

**13. ERÄNUMERO**

LOT

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT  
INJEKTIOPULLON ETIKETTI**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

COMIRNATY Omicron XBB.1.5 3 mikrog steriili konsentraatti  
COVID-19-mRNA-rokote  
rakstotsinameraani  
i.m.

**2. ANTOTAPA**

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

LOT

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

Kymmenen 3 mikrogramman annosta laimentamisen jälkeen

**6. MUUTA**

Hävitysaika:

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## **Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle**

### **Comirnaty 30 mikrogrammaa/annos injektiokonsentraatti, dispersiota varten Aikuiset ja vähintään 12-vuotiaat nuoret COVID-19-mRNA-rokote totsinameraani**

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamista haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin saat tämän rokotteen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

**Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Comirnaty on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin saat Comirnaty-valmistetta
3. Miten Comirnaty-valmistetta annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Comirnaty-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä Comirnaty on ja mihin sitä käytetään**

Comirnaty on rokote, jota käytetään ehkäisemään SARS-CoV-2-viruksen aiheuttamaa COVID-19-tautia.

Comirnaty 30 mikrogrammaa/annos injektiokonsentraatti, dispersiota varten, annetaan aikuisille ja vähintään 12-vuotiaille nuorille.

Rokote saa immuunijärjestelmän (elimistön luontaisen puolustuksen) tuottamaan vasta-aineita ja verisoluja, jotka taistelevat virusta vastaan ja siten suojaavat COVID-19:ltä.

Koska Comirnaty ei sisällä virusta immuniteetin tuottamiseen, siitä ei voi saada COVID-19-tautia.

Tätä rokotetta on käytettävä virallisten suositusten mukaisesti.

#### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin saat Comirnaty-valmistetta**

**Comirnaty-valmistetta ei saa antaa**

- jos olet allerginen vaikuttavalle aineelle tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

**Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin saat rokotteen, jos

- sinulla on joskus ollut vaikea allerginen reaktio tai hengitysvaikeuksia muiden rokotteiden pistämisen jälkeen tai kun aiemmin sait tämän rokotteen
- rokotuksen saaminen hermostuttaa sinua tai olet joskus pyörtnyt neulanpiston jälkeen
- sinulla on vaikea sairaus tai infektio ja korkea kuume. Voit kuitenkin saada rokotteen, jos

- sinulla on lievä kuume tai ylähengitysteiden infektio, kuten nuhakuume.
- sinulla on verenvuoto-ongelma, saat helposti mustelmia tai käytät lääkettä veren hyytymisen estämiseen
- sinulla on heikentynyt immuunijärjestelmä sairauden, kuten HIV-infektion, vuoksi, tai sinulla on lääkitys, kuten kortikosteroidilääkitys, joka vaikuttaa immuunijärjestelmään.

Comirnaty-rokotteen antamisen jälkeen sydänlihastulehduksen ja sydänpussitulehduksen (sydämen ulkoisen kalvon tulehdus) riski on suurentunut (ks. kohta 4). Nämä sairaudet voivat kehittyä jo muutaman päivän kuluessa rokotuksesta, ja ne ovat esiintyneet pääasiassa 14 päivän kuluessa. Niitä on havaittu useimmiten toisen rokotuksen jälkeen ja yleisimmin nuorilla miehillä.

Sydänlihastulehduksen ja sydänpussitulehduksen riski vaikuttaa olevan pienempi 5–11-vuotiailla kuin 12–17-vuotiailla. Useimmat sydänlihastulehduksen tai sydänpussitulehduksen saaneet potilaat toipuvat. Joissakin tapauksissa tarvittiin tehohoitoa, ja kuolemaan johtaneita tapauksia on todettu. Rokotuksen jälkeen on tarkkailtava sydänlihastulehduksen ja sydänpussitulehduksen oireita, kuten hengenahdistusta, sydämentykytystä ja rintakipua, ja hakeuduttava välittömästi lääkäriin, jos niitä ilmenee.

Kuten mikään rokote, Comirnaty-valmistekaani ei ehkä täysin suojaa kaikkia, jotka rokotuksen saavat, eikä sitä tiedetä, kuinka pitkään suoja kestää.

Comirnaty-rokotteen teho voi olla heikompi immuunipuutteisilla henkilöillä. Jos olet immuunipuutteinen, saatat saada lisää Comirnaty-annoksia. Tällöin sinun on syytä noudattaa jatkossakin varotoimenpiteitä COVID-19-tartunnan ehkäisemiseksi. Lisäksi henkilöt, joiden kanssa olet läheisessä kanssakäymisessä, tulee rokottaa asianmukaisesti. Keskustele lääkärin kanssa asianmukaisista yksilöllisistä suosituksista.

### **Lapset**

Comirnaty 30 mikrogrammaa/annos injektiokonsentraatti, dispersiota varten -valmistetta ei suositella alle 12-vuotiaille lapsille.

Valmisteesta on olemassa pediatria-annosmuotoja, jotka on tarkoitettu vähintään 6 kuukauden ikäisille imeväisille ja alle 12 vuoden ikäisille lapsille. Katso lisätietoja muiden annosmuotojen pakkausselosteesta.

Rokotetta ei suositella alle 6 kuukauden ikäisille imeväisille.

### **Muut lääkevalmisteet ja Comirnaty**

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä tai olet äskettäin saanut jonkin toisen rokotteen.

### **Raskaus ja imetys**

Jos olet raskaana tai epäilet olevasi raskaana, kerro siitä lääkärille, sairaanhoitajalle tai apteekkihenkilökunnalle ennen tämän rokotteen käyttöä.

Comirnaty-valmistetta voi käyttää raskauden aikana. Suuri määrä havainnointitietoa naisista, jotka saivat Comirnaty-rokotteen raskauden toisella tai kolmannella raskauskolmanneksella, ei ole osoittanut negatiivisia vaikutuksia raskauteen tai vastasyntyneeseen. Vaikka tiedot raskauksista tai vastasyntyneistä ensimmäisen kolmanneksen aikana saadun rokotuksen jälkeen ovat niukkoja, keskenmenoriski ei ole muuttunut.

Comirnaty-rokote voidaan antaa imetyksen aikana.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Jotkin kohdassa 4 (Mahdolliset haittavaikutukset) mainituista rokotuksen vaikutuksista voivat väliaikaisesti vaikuttaa ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn. Odota, kunnes vaikutukset ovat lakanneet, ennen kuin ajat tai käytät koneita.



### **Comirnaty sisältää kaliumia ja natriumia**

Tämä rokote sisältää kaliumia alle 1 mmol (39 mg) per annos, eli sen voidaan sanoa olevan ”kaliumiton”.

Tämä rokote sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

### **3. Miten Comirnaty-valmistetta annetaan**

Comirnaty annetaan laimentamisen jälkeen 0,3 ml:n injektiona olkavarren lihakseen.

Saat yhden injektion riippumatta siitä, oletko saanut COVID-19-rokotteen aikaisemmin.

Jos sinut on rokotettu aikaisemmin COVID-19-rokotteella, sinun ei pidä saada Comirnaty-annosta ennen kuin viimeisimmästä annoksesta on kulunut vähintään 3 kuukautta.

Immuunipuutteiset henkilöt voivat saada lisää Comirnaty-annoksia.

Jos sinulla on kysymyksiä Comirnaty-valmisteesta, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

### **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki rokotteet, tämäkin rokote voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

**Hyvin yleiset haittavaikutukset:** voi ilmetä useammalla kuin yhdellä henkilöllä 10 henkilöstä

- pistoskohta: kipu, turvotus
- väsymys, päänsärky
- lihaskipu, nivelsärky
- vilunväristykset, kuume
- ripuli

Jotkin näistä haittavaikutuksista olivat hieman yleisempiä 12–15-vuotiailla nuorilla kuin aikuisilla.

**Yleiset haittavaikutukset:** voi ilmetä enintään yhdellä henkilöllä 10 henkilöstä

- pistoskohdan punoitus
- pahoinvointi, oksentelu
- suurentuneet imusolmukkeet (esiintyy useammin tehosteannoksen jälkeen)

**Melko harvinaiset haittavaikutukset:** voi ilmetä enintään yhdellä henkilöllä 100 henkilöstä

- huonovointisuus, voimattomuus tai energian puute / uneliaisuus
- käsivarsikipu
- unettomuus
- pistämiskohdan kutina
- allergiset reaktiot, kuten ihottuma tai kutina
- ruokahalun heikentyminen
- heitehuimaus
- liikahikoilu, yöhikoilu

**Harvinaiset haittavaikutukset:** voi ilmetä enintään yhdellä henkilöllä 1 000 henkilöstä

- ohimenevä yksipuolinen kasvojen roikkuminen
- allergiset reaktiot, kuten nokkosihottuma tai kasvojen turvotus

**Hyvin harvinaiset haittavaikutukset:** voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10 000 henkilöstä

- sydänlihastulehdus (myokardiitti) tai sydänpussitulehdus (perikardiitti), jotka voivat aiheuttaa hengenahdistusta, sydämentykytystä tai rintakipua

**Tuntematon:** koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin

- vaikea allerginen reaktio
- rokotetun raajan voimakas turvotus
- kasvojen turvotus (kasvojen turvotusta saattaa esiintyä potilailla, joille on aiemmin annettu ihonalaisia täyteaineinjektioita kasvoihin)
- ihoreaktio, joka aiheuttaa iholle punaisia täpliä tai läiskiä, joiden muoto saattaa muistuttaa maalitaulua (tummanpunainen keskiosa, jota ympäröivät vaaleammat punertavat renkaat) (erythema multiforme)
- epätavalliset tuntemukset iholla, kuten pistely tai kihelmöinti (parestesia)
- tuntoaistin heikentyminen etenkin iholla (hypestesia)

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Sisällytä ilmoitukseen eränumero, jos tiedät sen. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## **5. Comirnaty-valmisteen säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Seuraavat tiedot säilytyksestä, viimeisestä käyttöpäivästä, käytöstä ja käsittelystä on tarkoitettu terveydenhuollon ammattilaisille.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän ”EXP” jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä pakastettuna lämpötilassa  $-90...-60$  °C. Avaamattomia injektioipulloja voi säilyttää ja kuljettaa lämpötilassa  $-25...-15$  °C yhden kerran enintään 2 viikon ajan, minkä jälkeen ne voi palauttaa lämpötilaan  $-90...-60$  °C, jos pakkaukseen painettu viimeinen käyttöpäivämäärä (EXP) ei ylitä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Kun 195 rokotteen pakkausta säilytetään pakastettuna lämpötilassa  $-90...-60$  °C, se voidaan sulattaa joko lämpötilassa  $2-8$  °C kolmessa tunnissa tai yksittäiset injektioipullot voidaan sulattaa huoneenlämmössä (enintään  $30$  °C) 30 minuutissa.

*ULT (ultra-low-temperature)-kylmäsäilytyksessä ( $< -60$  °C) olevien injektioipullojen siirto*

- Kun kannella suljetut injektioipullotarjottimet, joissa on 195 injektioipulloa, poistetaan ULT- (ultra-low-temperature)-pakkassäilytyksestä ( $< -60$  °C), ne voivat olla enintään  $25$  °C:n lämpötilassa enintään 5 minuuttia.
- Kun injektioipullotarjottimet, joiden kansi on avattu tai joissa on vähemmän kuin 195 injektioipulloa, poistetaan ULT-pakkassäilytyksestä, ne voivat olla enintään  $25$  °C:n lämpötilassa enintään 3 minuuttia.
- Kun injektioipullotarjottimet palautetaan ULT-kylmäsäilytykseen enintään  $25$  °C:n lämpötilalle altistumisen jälkeen, niiden on pysyttävä ULT-kylmäsäilytyksessä vähintään 2 tuntia, ennen kuin ne voidaan uudelleen ottaa pois sieltä.

*$-25...-15$  °C:n lämpötilassa olevien injektioipullojen siirto*

- Kun kannella suljetut injektioipullotarjottimet, joissa on 195 injektioipulloa, poistetaan pakkassäilytyksestä ( $-25...-15$  °C), ne voivat olla enintään  $25$  °C:n lämpötilassa enintään

3 minuuttia.

- Kun injektiopullotarjottimet, joiden kansi on avattu tai joissa on vähemmän kuin 195 injektiopulloa, poistetaan pakkasäilytyksestä (–25... –15 °C) ne voivat olla enintään 25 °C:n lämpötilassa enintään 1 minuutin.

Kun injektiopullo poistetaan injektiopullotarjottimelta, se on sulatettava käyttöä varten.

Sulatamisen jälkeen rokote on laimennettava ja käytettävä välittömästi. Käytön aikaiset stabiiliustiedot ovat kuitenkin osoittaneet, että pakastimesta poistamisen jälkeen laimentamatonta rokotetta voi säilyttää enintään 1 kuukauden lämpötilassa 2–8 °C, jos pakkaukseen painettu viimeinen käyttöpäivämäärä (EXP) ei ylitä. Tästä 1 kuukauden kestoajasta lämpötilassa 2–8 °C enintään 48 tuntia saa kulua kuljetuksessa. Ennen käyttöä avaamatonta rokotetta voi säilyttää enintään 2 tuntia lämpötilassa ≤ 30 °C.

Sulatettuja injektiopulloja voi käsitellä huoneenvalossa.

Laimennuksen jälkeen rokotetta on säilytettävä ja kuljetettava lämpötilassa 2–30 °C, ja se on käytettävä 6 tunnin sisällä. Käyttämättömät rokotteet on hävitettävä.

Kun injektiopullot on poistettu pakastimesta ja laimennettu, injektiopulloihin on merkittävä uusi hävittämispäivämäärä ja -kellonaika. Sulatuksen jälkeen rokotetta ei voi pakastaa uudelleen.

Tätä rokotetta ei saa käyttää, jos laimennetussa liuoksessa näkyy hiukkasia tai värimuutoksia.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## **6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

### **Mitä Comirnaty sisältää**

- COVID-19-mRNA-rokotteen (nukleosidimuokattu) vaikuttava aine on totsinaamiraani. Laimennuksen jälkeen injektiopullo sisältää kuusi 0,3 ml:n annosta, jossa kussakin on 30 mikrogrammaa totsinaamiraania.
- Muut aineet ovat:
  - ((4-hydroksibutyryyli)atsanediyyli)di(heksaani-6,1-diyyli)di(2-heksyyliidekanoaatti) (ALC-0315)
  - 2-[(polyetyleeniglykoli)-2000]-N,N-ditetradekyyliasetamidi (ALC-0159)
  - 1,2-distearoyyli-sn-glysero-3-fosfokoliini (DSPC)
  - Kolesteroli
  - Kaliumkloridi
  - Kaliumdivetyfosfaatti
  - Natriumkloridi
  - Dinatriumfosfaattidihydraatti
  - Sakkarosi
  - Injektionesteisiin käytettävä vesi
  - natriumhydroksidi (pH:n säätöön)
  - kloorivetyhappo (pH:n säätöön)

### **Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)**

Rokote on valkoinen tai vaalea dispersio (pH: 6,9–7,9) kuuden annoksen moniannosinjektiopullossa, joka on 2 ml:n läpinäkyvä injektiopullo (tyypin I lasia). Injektiopullossa on kumitulppa ja violetti napsautuskorkki sekä alumiinitiviste.

Pakkauskoko: 195 injektiopulloa

### **Myyntiluvan haltija**

BioNTech Manufacturing GmbH  
An der Goldgrube 12  
55131 Mainz  
Saksa  
Puhelin: +49 6131 9084-0  
Faksi: +49 6131 9084-2121  
service@biontech.de

### **Valmistajat**

BioNTech Manufacturing GmbH  
Kupferbergterrasse 17 – 19  
55116 Mainz  
Saksa

Pfizer Manufacturing Belgium NV  
Rijksweg 12  
Puurs-Sint-Amands, 2870  
Belgia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

- **Belgiä/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

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**

Skannaa koodi mobiililaitteella, jotta saat pakkausselosteen eri kielillä.



URL: [www.comirnatyglobal.com](http://www.comirnatyglobal.com)

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla:  
<http://www.ema.europa.eu>.

Tämä pakkausseloste on saatavissa kaikilla EU-kielillä Euroopan lääkeviraston verkkosivustolla.

---

### **Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:**

Comirnaty on annettava lihakseen laimennuksen jälkeen yksittäisenä 0,3 ml:n annoksena aikaisemmasta COVID-19-rokotusstatuksesta riippumatta.

Jos henkilö on aikaisemmin rokotettu COVID-19-rokotteella, Comirnaty on annettava vähintään 3 kuukautta viimeisimmän COVID-19-rokoteannoksen jälkeen.

Vaikeasti immuunipuutteisille henkilöille voidaan antaa lisäannoksia.

### **Jäljitettävyys**

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

### **Käsittelyohjeet ennen käyttöä**

Terveydenhuollon ammattilaisen on valmistettava Comirnaty aseptisellä tekniikalla, jotta valmistetun dispersion steriiliys voidaan varmistaa.

- **Tarkista**, että injektiopullossa on **muovinen violetti korkki** ja että valmisteen nimi on **Comirnaty 30 mikrogrammaa/annos injektiokonsentraatti, dispersiota varten** (12 vuotta ja vanhemmat).
- Jos injektiopullossa on toisen valmisteen nimi etiketissä, katso kyseisen annosmuodon valmisteyhteenvedoa.
- Injektiopullo säilytetään pakastettuna, ja sisältö on sulatettava ennen laimentamista. Pakastetut injektiopullot on siirrettävä sulamaan tilaan, jonka lämpötila on 2–8 °C; 195 injektiopullon pakkauksen sulamiseen voi kulua 3 tuntia. Pakastettuja injektiopulloja voi vaihtoehtoisesti sulattaa 30 minuutin ajan enintään 30 °C:n lämpötilassa välitöntä käyttöä varten.
- Avaamatonta injektiopulloa voi **säilyttää enintään 1 kuukauden lämpötilassa 2-8 °C**, jos pakkaukseen painettu viimeinen käyttöpäivämäärä (EXP) ei ylitä. Tästä 1 kuukauden kestoajasta lämpötilassa 2–8 °C enintään 48 tuntia saa kulua kuljetuksessa.
- Sulatetun injektiopullon on annettava lämmetä huoneenlämpöiseksi. Ennen käyttöä avaamatonta injektiopulloa voidaan säilyttää korkeintaan 2 tuntia enintään 30 °C:n lämpötilassa. Sulatettuja injektiopulloja voi käsitellä huoneenvalossa.

### **Laimennus**

- Kääntelee injektiopulloa varovasti 10 kertaa ennen laimentamista. Ei saa ravistaa.
- Ennen laimennusta sulatettu dispersio voi sisältää valkoisia tai vaaleita läpinäkymättömiä hajanaisia hiukkasia.
- Sulatettu rokote on laimennettava alkuperäisessä injektiopullossa **1,8 ml:lla natriumkloridia 9 mg/ml (0,9 %) -injektioneesteellä, liuosta varten**, käyttämällä 21 gaugen tai ohuempaa neulaa ja aseptisiä tekniikoita.
- Injektiopullon paine on tasattava, ennen kuin neula poistetaan injektiopullosta, vetämällä 1,8 ml ilmaa tyhjiään laimennusruiskuun.

- Laimennettua dispersiota on käännettävä varovasti ylösalaisin 10 kertaa. Ei saa ravistaa.
- Laimennetun rokotteen pitäisi olla vaaleaa dispersiota, jossa ei näy hiukkasia. Älä käytä laimennettua rokotetta, jos siinä näkyy hiukkasia tai värimuutoksia.
- Laimennettua rokotetta sisältäviin injektiopulloihin on merkittävä asianmukainen **hävittämispäivämäärä ja -kellonaika**.
- **Laimennuksen jälkeen** säilytä lämpötilassa 2-30 °C ja käytä **6 tunnin** kuluessa, johon aikaan luetaan mukaan mahdollinen kuljetusaika.
- Laimennettua dispersiota ei saa pakastaa eikä ravistaa. Jos laimennettua dispersiota säilytetään jääkaapissa, sen on annettava lämmitä huoneenlämpöiseksi ennen käyttöä.

### **0,3 ml:n annosten valmisteleminen**

- Laimennuksen jälkeen injektiopullo sisältää 2,25 ml rokotetta, josta voidaan vetää kuusi 0,3 ml:n annosta.
- Puhdista injektiopullon tulppa kertakäyttöisellä antiseptisellä vanulapulla noudattaen aseptista tekniikkaa.
- Vedä ruiskuun 0,3 ml Comirnaty-valmistetta.  
Jotta yhdestä injektiopullosta saataisiin vedettyä kuusi annosta, on käytettävä **pienen kuolleen tilavuuden ruiskuja ja/tai neuloja**. Ruisku- ja neulayhdistelmän kuollut tilavuus ei saa olla yli 35 mikrolitraa.  
Jos käytetään vakioruiskuja ja -neuloja, liuosta ei ehkä ole riittävästi, jotta yhdestä injektiopullosta voitaisiin vetää kuudes annos.
- Jokaisessa annoksessa on oltava 0,3 ml rokotetta.
- Jos injektiopullossa jäljellä olevasta määrästä ei voida saada täyttä 0,3 ml:n annosta, hävitä injektiopullo ja mahdollinen yli jäänyt määrä.
- Hävitä käyttämätön rokote 6 tunnin sisällä laimennuksesta.

### **Hävittäminen**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle**

### **Comirnaty 30 mikrogrammaa/annos injektioneste, dispersio Aikuiset ja vähintään 12-vuotiaat nuoret COVID-19-mRNA-rokote totsinameraani**

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin saat tämän rokotteen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

**Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Comirnaty on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin saat Comirnaty-valmistetta
3. Miten Comirnaty-valmistetta annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Comirnaty-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä Comirnaty on ja mihin sitä käytetään**

Comirnaty on rokote, jota käytetään ehkäisemään SARS-CoV-2-viruksen aiheuttamaa COVID-19-tautia.

Comirnaty 30 mikrogrammaa/annos injektioneste, dispersio annetaan aikuisille ja vähintään 12-vuotiaille nuorille.

Rokote saa immuunijärjestelmän (elimistön luontaisen puolustuksen) tuottamaan vasta-aineita ja verisoluja, jotka taistelevat virusta vastaan ja siten suojaavat COVID-19:ltä.

Koska Comirnaty ei sisällä virusta immuniteetin tuottamiseen, siitä ei voi saada COVID-19-tautia.

Tätä rokotetta on käytettävä virallisten suositusten mukaisesti.

#### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin saat Comirnaty-valmistetta**

**Comirnaty-valmistetta ei saa antaa**

- jos olet allerginen vaikuttavalle aineelle tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

**Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin saat rokotteen, jos

- sinulla on joskus ollut vaikea allerginen reaktio tai hengitysvaikeuksia muiden rokotteiden pistämisen jälkeen tai kun aiemmin sait tämän rokotteen
- rokotuksen saaminen hermostuttaa sinua tai olet joskus pyörtynyt neulanpiston jälkeen
- sinulla on vaikea sairaus tai infektio ja korkea kuume. Voit kuitenkin saada rokotteen, jos

- sinulla on lievä kuume tai ylähengitysteiden infektio, kuten nuhakuume.
- sinulla on verenvuoto-ongelma, saat helposti mustelmia tai käytät lääkettä veren hyytymisen estämiseen
- sinulla on heikentynyt immuunijärjestelmä sairauden, kuten HIV-infektion, vuoksi, tai sinulla on lääkitys, kuten kortikosteroidilääkitys, joka vaikuttaa immuunijärjestelmään.

Comirnaty-rokotteen antamisen jälkeen sydänlihastulehduksen ja sydänpussitulehduksen (sydämen ulkoisen kalvon tulehdus) riski on suurentunut (ks. kohta 4). Nämä sairaudet voivat kehittyä jo muutaman päivän kuluessa rokotuksesta, ja ne ovat esiintyneet pääasiassa 14 päivän kuluessa. Niitä on havaittu useimmiten toisen rokotuksen jälkeen ja yleisimmin nuorilla miehillä.

Sydänlihastulehduksen ja sydänpussitulehduksen riski vaikuttaa olevan pienempi 5–11-vuotiailla kuin 12–17-vuotiailla. Useimmat sydänlihastulehduksen tai sydänpussitulehduksen saaneet potilaat toipuvat. Joissakin tapauksissa tarvittiin tehohoitoa, ja kuolemaan johtaneita tapauksia on todettu. Rokotuksen jälkeen on tarkkailtava sydänlihastulehduksen ja sydänpussitulehduksen oireita, kuten hengenahdistusta, sydämentykytystä ja rintakipua, ja hakeuduttava välittömästi lääkäriin, jos niitä ilmenee.

Kuten mikään rokote, Comirnaty-valmistekaani ei ehkä täysin suojaa kaikkia, jotka rokotuksen saavat, eikä sitä tiedetä, kuinka pitkään suoja kestää.

Comirnaty-rokotteen teho voi olla heikompi immuunipuutteisilla henkilöillä. Jos olet immuunipuutteinen, saatat saada lisää Comirnaty-annoksia. Tällöin sinun on syytä noudattaa jatkossakin varotoimenpiteitä COVID-19-tartunnan ehkäisemiseksi. Lisäksi henkilöt, joiden kanssa olet läheisessä kanssakäymisessä, tulee rokottaa asianmukaisesti. Keskustele lääkärin kanssa asianmukaisista yksilöllisistä suosituksista.

### **Lapset**

Comirnaty 30 mikrogrammaa/annos injektioneste, dispersio -valmistetta ei suositella alle 12-vuotiaille lapsille.

Valmisteesta on olemassa pediatria-annosmuotoja, jotka on tarkoitettu vähintään 6 kuukauden ikäisille imeväisille ja alle 12 vuoden ikäisille lapsille. Katso lisätietoja muiden annosmuotojen pakkausselosteesta.

Rokotetta ei suositella alle 6 kuukauden ikäisille imeväisille.

### **Muut lääkevalmisteet ja Comirnaty**

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä tai olet äskettäin saanut jonkin toisen rokotteen.

### **Raskaus ja imetys**

Jos olet raskaana tai epäilet olevasi raskaana, kerro siitä lääkärille, sairaanhoitajalle tai apteekkihenkilökunnalle ennen tämän rokotteen käyttöä.

Comirnaty-valmistetta voi käyttää raskauden aikana. Suuri määrä havainnointitietoa naisista, jotka saivat Comirnaty-rokotteen raskauden toisella tai kolmannella raskauskolmanneksella, ei ole osoittanut negatiivisia vaikutuksia raskauteen tai vastasyntyneeseen. Vaikka tiedot raskauksista tai vastasyntyneistä ensimmäisen kolmanneksen aikana saadun rokotuksen jälkeen ovat niukkoja, keskenmenoriski ei ole muuttunut.

Comirnaty-rokote voidaan antaa imetyksen aikana.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Jotkin kohdassa 4 (Mahdolliset haittavaikutukset) mainituista rokotuksen vaikutuksista voivat väliaikaisesti vaikuttaa ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn. Odota, kunnes vaikutukset ovat lakaneet, ennen kuin ajat tai käytät koneita.



### 3. Miten Comirnaty-valmistetta annetaan

Comirnaty annetaan 0,3 ml:n injektiona olkavarren lihakseen.

Saat yhden injektion riippumatta siitä, oletko saanut COVID-19-rokotteen aikaisemmin.

Jos sinut on rokotettu aikaisemmin COVID-19-rokotteella, sinun ei pidä saada Comirnaty-annosta ennen kuin viimeisimmästä annoksesta on kulunut vähintään 3 kuukautta.

Immuunipuutteiset henkilöt voivat saada lisää Comirnaty-annoksia.

Jos sinulla on kysymyksiä Comirnaty-valmisteesta, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

### 4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki rokotteet, tämäkin rokote voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

**Hyvin yleiset haittavaikutukset:** voi ilmetä useammalla kuin yhdellä henkilöllä 10 henkilöstä

- pistoskohta: kipu, turvotus
- väsymys, päänsärky
- lihaskipu, nivelsärky
- vilunväristykset, kuume
- ripuli

Jotkin näistä haittavaikutuksista olivat hieman yleisempiä 12–15-vuotiailla nuorilla kuin aikuisilla.

**Yleiset haittavaikutukset:** voi ilmetä enintään yhdellä henkilöllä 10 henkilöstä

- pistoskohdan punoitus
- pahoinvointi, oksentelu
- suurentuneet imusolmukkeet (esiintyy useammin tehosteannoksen jälkeen)

**Melko harvinaiset haittavaikutukset:** voi ilmetä enintään yhdellä henkilöllä 100 henkilöstä

- huonovointisuus, voimattomuus tai energian puute / uneliaisuus
- käsi- ja jalkavarsikipu
- unettomuus
- pistämiskohdan kutina
- allergiset reaktiot, kuten ihottuma tai kutina
- ruokahalun heikentyminen
- heitehuimaus
- liikahikoilu, yöhikoilu

**Harvinaiset haittavaikutukset:** voi ilmetä enintään yhdellä henkilöllä 1 000 henkilöstä

- ohimenevä yksipuolinen kasvojen roikkuminen
- allergiset reaktiot, kuten nokkosihottuma tai kasvojen turvotus

**Hyvin harvinaiset haittavaikutukset:** voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10 000 henkilöstä

- sydänlihastulehdus (myokardiitti) tai sydänpussitulehdus (perikardiitti), jotka voivat aiheuttaa hengenahdistusta, sydämentykytystä tai rintakipua

**Tuntematon:** koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin

- vaikea allerginen reaktio
- rokotetun raajan voimakas turvotus
- kasvojen turvotus (kasvojen turvotusta saattaa esiintyä potilailla, joille on aiemmin annettu

- ihonalaisia täyteaineinjektioita kasvoihin)
- ihoreaktio, joka aiheuttaa iholle punaisia täpliä tai läiskiä, joiden muoto saattaa muistuttaa maalitaulua (tummanpunainen keskiosa, jota ympäröivät vaaleammat punertavat renkaat) (erythema multiforme)
- epätavalliset tuntemukset iholla, kuten pistely tai kihelmöinti (parestesia)
- tuntoaistin heikentyminen etenkin iholla (hypestesia)

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Sisällytä ilmoitukseen eränumero, jos tiedät sen. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## **5. Comirnaty-valmisteen säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Seuraavat tiedot säilytyksestä, viimeisestä käyttöpäivästä, käytöstä ja käsittelystä on tarkoitettu terveydenhuollon ammattilaisille.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän ”EXP” jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä pakastettuna lämpötilassa  $-90...-60\text{ °C}$ .

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Rokote vastaanotetaan pakastettuna lämpötilassa  $-90...-60\text{ °C}$ . Pakastettua rokotetta voi säilyttää vastaanottamisen jälkeen joko lämpötilassa  $-90...-60\text{ °C}$  tai  $2-8\text{ °C}$ .

Kerta-annosinjektiopullot: Kun rokotetta säilytetään pakastettuna lämpötilassa  $-90...-60\text{ °C}$ , 10 kerta-annosinjektiopulloa sisältävä rokotepakkaus voidaan sulattaa lämpötilassa  $2-8\text{ °C}$  kahdessa tunnissa tai yksittäiset injektiopullot voidaan sulattaa huoneenlämmössä (enintään  $30\text{ °C}$ ) 30 minuutissa.

Moniannosinjektiopullot: Kun rokotetta säilytetään pakastettuna lämpötilassa  $-90...-60\text{ °C}$ , 10 rokotteen pakkaus voidaan sulattaa lämpötilassa  $2-8\text{ °C}$  kuudessa tunnissa tai yksittäiset injektiopullot voidaan sulattaa huoneenlämmössä (enintään  $30\text{ °C}$ ) 30 minuutissa.

Sulatetut injektiopullot: Kun avaamaton injektiopullo on poistettu pakastimesta, sitä voidaan säilyttää ja kuljettaa jääkaapissa lämpötilassa  $2-8\text{ °C}$  enintään 10 viikon pituisen jakson ajan, jos pakkaukseen painettu viimeinen käyttöpäivämäärä (EXP) ei ylity. Ulkopakkaukseen on merkittävä uusi hävityspäivämäärä lämpötilassa  $2-8\text{ °C}$ . Kun rokote on sulatettu, sitä ei saa pakastaa uudelleen.

Ennen käyttöä avaamattomia injektiopulloja voi säilyttää enintään 12 tuntia lämpötilassa  $8-30\text{ °C}$ .

Sulatettuja injektiopulloja voi käsitellä huoneenvalossa.

Avatut injektiopullot: Ensimmäisen annoksen ottamisen jälkeen rokotetta on säilytettävä lämpötilassa  $2-30\text{ °C}$ , ja se on käytettävä 12 tunnin sisällä, mukaan lukien enintään 6 tunnin pituinen kuljetusaika. Käyttämättömät rokotteen on hävitettävä.

Tätä rokotetta ei saa käyttää, jos liuoksessa näkyy hiukkasia tai värimuutoksia.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## 6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### Mitä Comirnaty sisältää

- COVID-19-mRNA-rokotteen (nukleosidimuokattu) vaikuttava aine on tosinameraani.
  - Kerta-annosinjektiopullo sisältää yhden 0,3 ml:n annoksen, jossa kussakin on 30 mikrogrammaa tosinameraania.
  - Moniannosinjektiopullo sisältää kuusi 0,3 ml:n annosta, jossa kussakin on 30 mikrogrammaa tosinameraania.
- Muut aineet ovat:
  - ((4-hydroksibutyyli)atsanediyyli)di(heksaani-6,1-diyyli)di(2-heksyylidekanoaatti) (ALC-0315)
  - 2-[(polyetyleeniglykoli)-2000]-N,N-ditetradekyyliasetamidi (ALC-0159)
  - 1,2-distearoyyli-sn-glysero-3-fosfokoliini (DSPC)
  - Kolesteroli
  - Trometamoli
  - Trometamolihydrokloridi
  - Sakkaroosi
  - Injektionesteisiin käytettävä vesi

### Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Rokote on valkoinen tai vaalea dispersio (pH: 6,9–7,9), joka toimitetaan joko:

- yhden annoksen kerta-annosinjektiopullossa, joka on 2 ml:n läpinäkyvä injektiopullo (tyypin I lasia). Injektiopullossa on kumitulppa ja harmaa napsautuskorkki sekä alumiinitiiiviste, tai
- kuuden annoksen moniannosinjektiopullossa, joka on 2 ml:n läpinäkyvä injektiopullo (tyypin I lasia). Injektiopullossa on kumitulppa ja harmaa napsautuskorkki sekä alumiinitiiiviste.

Kerta-annosinjektiopullon pakkauskoko: 10 injektiopulloa

Moniannosinjektiopullon pakkauskoot: 10 injektiopulloa tai 195 injektiopulloa

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### Myyntiluvan haltija

BioNTech Manufacturing GmbH  
An der Goldgrube 12  
55131 Mainz  
Saksa  
Puhelin: +49 6131 9084-0  
Faksi: +49 6131 9084-2121  
service@biontech.de

### Valmistajat

BioNTech Manufacturing GmbH  
Kupferbergterrasse 17 - 19  
55116 Mainz  
Saksa

Pfizer Manufacturing Belgium NV  
Rijksweg 12  
Puurs-Sint-Amands, 2870  
Belgia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

- **Belgiä/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

#### **Tämä pakkauseloste on tarkistettu viimeksi**

Skannaa koodi mobiililaitteella, jotta saat pakkauselosteen eri kielillä.



URL: [www.comirnatyglobal.com](http://www.comirnatyglobal.com)

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla:  
<http://www.ema.europa.eu>.

#### **Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:**

Comirnaty on annettava lihakseen yksittäisenä 0,3 ml:n annoksena aikaisemmasta COVID-19-rokotusstatuksesta riippumatta.

Jos henkilö on aikaisemmin rokotettu COVID-19-rokotteella, Comirnaty on annettava vähintään 3 kuukautta viimeisimmän COVID-19-rokoteannoksen jälkeen.

Vaikeasti immuunipuutteisille henkilöille voidaan antaa lisäannoksia.

## Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyuden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

## Käsittelyohjeet ennen käyttöä

Terveydenhuollon ammattilaisen on valmistettava Comirnaty aseptisellä tekniikalla, jotta valmistetun dispersion steriiliys voidaan varmistaa.

- **Tarkista**, että injektiopullossa on **muovinen harmaa korkki** ja että valmisteen nimi on **Comirnaty 30 mikrogrammaa/annos injektioneeste, dispersio** (12 vuotta täyttäneet ja sitä vanhemmat).
- Jos injektiopullossa on toisen valmisteen nimi etiketissä, katso kyseisen valmistemuodon valmisteyhteenvetoa.
- Jos injektiopullo säilytetään pakastettuna, sisältö on sulatettava ennen käyttöä. Pakastetut injektiopullot on siirrettävä sulamaan tilaan, jonka lämpötila on 2–8 °C. Injektiopullojen on oltava kokonaan sulaneita ennen käyttöä.
  - Kerta-annosinjektiopullot: 10 kerta-annosinjektiopulloa sisältävän pakkauksen sulamiseen voi kulua 2 tuntia.
  - Moniannosinjektiopullot: 10 moniannosinjektiopulloa sisältävän pakkauksen sulamiseen voi kulua 6 tuntia.
- Kun injektiopullot siirretään säilytykseen lämpötilaan 2–8 °C, pahvikotelon viimeinen käyttöpäivä on päivitettävä.
- Avaamattomat injektiopullot voidaan **säilyttää enintään 10 viikon ajan lämpötilassa 2–8 °C**, jos pakkaukseen painettu viimeinen käyttöpäivämäärä (EXP) ei ylitä.
- Yksittäisiä pakastettuja injektiopulloja voi vaihtoehtoisesti sulattaa 30 minuutin ajan enintään 30 °C:n lämpötilassa.
- Ennen käyttöä avaamatonta injektiopulloa voidaan säilyttää korkeintaan 12 tuntia enintään 30 °C:n lämpötilassa. Sulatettuja injektiopulloja voi käsitellä huoneenvalossa.

## 0,3 ml:n annosten valmisteleminen

- Sekoita kääntelemällä varovasti ylösalaisin 10 kertaa ennen käyttöä. Ei saa ravistaa.
- Ennen sekoitusta sulatettu dispersio voi sisältää valkoisia tai vaaleita läpinäkymättömiä hajanaisia hiukkasia.
- Sekoittamisen jälkeen rokotteen pitäisi olla vaaleaa dispersiota, jossa ei näy hiukkasia. Älä käytä rokotetta, jos siinä näkyy hiukkasia tai värimuutoksia.
- Tarkista, onko kyseessä kerta- vai moniannosinjektiopullo, ja noudata soveltuvia alla olevia ohjeita:
  - Kerta-annosinjektiopullot
    - Vedä yksi 0,3 ml:n annos rokotetta.
    - Hävitä injektiopullo ja mahdollinen yli jäänyt määrä.
  - Moniannosinjektiopullot
    - Yksi moniannosinjektiopullo sisältää kuusi 0,3 ml:n annosta.
    - Puhdista injektiopullon tulppa kertakäyttöisellä antiseptisellä vanulapulla noudattaen aseptista tekniikkaa.
    - Vedä ruiskuun 0,3 ml Comirnaty-valmistetta.

Jotta yhdestä injektiopullosta saataisiin vedettyä kuusi annosta, on käytettävä **pienen kuolleiden tilavuuden ruiskuja ja/tai neuloja**. Ruisku- ja neulayhdistelmän kuollut tilavuus ei saa olla yli 35 mikrolitraa. Jos käytetään vakioruisuja ja -neuloja, liuosta ei ehkä ole riittävästi, jotta yhdestä injektiopullosta voitaisiin vetää kuudes annos.

- Jokaisessa annoksessa on oltava 0,3 ml rokotetta.
- Jos injektiopullossa jäljellä olevasta määrästä ei voida saada täyttä 0,3 ml:n annosta, hävitä injektiopullo ja mahdollinen yli jäänyt määrä.
- Kirjaa asianomainen päivämäärä/kellonaika injektiopulloon. Hävitä käyttämätön rokote 12 tunnin sisällä ensimmäisen annoksen ottamisesta.

## Hävittäminen

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle**

### **Comirnaty 10 mikrogrammaa/annos injektiokonsentraatti, dispersiota varten 5–11-vuotiaat lapset COVID-19-mRNA-rokote totsinameraani**

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista lapsesi mahdollisesti saamista haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin lapsesi saa tämän rokotteen, sillä se sisältää lapsellesi tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lapsesi lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset lapsellasi haittavaikutuksia, kerro niistä lapsesi lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

**Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Comirnaty on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin lapsesi saa Comirnaty-valmistetta
3. Miten Comirnaty-valmistetta annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Comirnaty-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä Comirnaty on ja mihin sitä käytetään**

Comirnaty on rokote, jota käytetään ehkäisemään SARS-CoV-2-viruksen aiheuttamaa COVID-19-tautia.

Comirnaty 10 mikrogrammaa/annos injektiokonsentraatti, dispersiota varten annetaan 5–11-vuotiaille lapsille.

Rokote saa immuunijärjestelmän (elimistön luontaisen puolustuksen) tuottamaan vasta-aineita ja verisoluja, jotka taistelevat virusta vastaan ja siten suojaavat COVID-19:ltä.

Koska Comirnaty ei sisällä virusta immuniteetin tuottamiseen, lapsesi ei voi saada siitä COVID-19-tautia.

Tätä rokotetta on käytettävä virallisten suositusten mukaisesti.

#### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin lapsesi saa Comirnaty-valmistetta**

**Comirnaty-valmistetta ei saa antaa**

- jos lapsesi on allerginen vaikuttavalle aineelle tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

**Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele lapsesi lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin lapsesi saa rokotteen, jos

- lapsellasi on joskus ollut vaikea allerginen reaktio tai hengitysvaikeuksia muiden rokotteiden pistämisen jälkeen tai kun aiemmin sait tämän rokotteen

- rokotuksen saaminen hermostuttaa lastasi tai hän on joskus pyörtynyt neulanpiston jälkeen
- lapsellasi on vaikea sairaus tai infektio ja korkea kuume. Lapsesi voi kuitenkin saada rokotteen, jos hänellä on lievä kuume tai ylähengitysteiden infektio, kuten nuhakuume
- lapsellasi on verenvuoto-ongelma, hän saa helposti mustelmia tai käyttää lääkettä veren hyytymisen estämiseen
- lapsellasi on heikentynyt immuunijärjestelmä sairauden, kuten HIV-infektion, vuoksi, tai lääkitys, kuten kortikosteroidilääkitys, joka vaikuttaa immuunijärjestelmään.

Comirnaty-rokotteen antamisen jälkeen sydänlihastulehduksen ja sydänpussitulehduksen (sydämen ulkoisen kalvon tulehdus) riski on suurentunut (ks. kohta 4). Nämä sairaudet voivat kehittyä jo muutaman päivän kuluessa rokotuksesta, ja ne ovat esiintyneet pääasiassa 14 päivän kuluessa. Niitä on havaittu useimmiten toisen rokotuksen jälkeen ja yleisimmin nuorilla miehillä.

Sydänlihastulehduksen ja sydänpussitulehduksen riski vaikuttaa olevan pienempi 5–11-vuotiailla kuin 12–17-vuotiailla. Useimmat sydänlihastulehduksen tai sydänpussitulehduksen saaneet potilaat toipuvat. Joissakin tapauksissa tarvittiin tehohoitoa, ja kuolemaan johtaneita tapauksia on todettu. Rokotuksen jälkeen on tarkkailtava sydänlihastulehduksen ja sydänpussitulehduksen oireita, kuten hengenahdistusta, sydämentykytystä ja rintakipua, ja hakeuduttava välittömästi lääkäriin, jos niitä ilmenee.

Kuten mikään rokote, Comirnaty-valmistekaani ei ehkä täysin suojaa kaikkia, jotka rokotuksen saavat, eikä sitä tiedetä, kuinka pitkään lapsesi suoja kestää.

Comirnaty-valmisteen teho saattaa olla tavallista heikompi immuunipuutteisilla henkilöillä. Jos lapsesi on immuunipuutteinen, hän saattaa saada lisää Comirnaty-annoksia. Tällöin lapsesi on syytä noudattaa jatkossakin varotoimenpiteitä COVID-19-tartunnan ehkäisemiseksi. Lisäksi henkilöt, joiden kanssa lapsesi on läheisessä kanssakäymisessä, tulee rokottaa asianmukaisesti. Keskustele lapsesi lääkärin kanssa asianmukaisista yksilöllisistä suosituksista.

### **Lapset**

Comirnaty 10 mikrogrammaa/annos injektiokonsentraatti, dispersiota varten -valmistetta ei suositella alle 5-vuotiaille lapsille.

Valmisteesta on olemassa pediatria-annosmuotoja, jotka on tarkoitettu 6 kuukauden – 4 vuoden ikäisille lapsille ja imeväisille. Katso lisätietoja muiden annosmuotojen pakkausselosteesta.

Rokotetta ei suositella alle 6 kuukauden ikäisille imeväisille.

### **Muut lääkevalmisteet ja Comirnaty**

Kerro lapsesi lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos lapsesi käyttää parhaillaan, on äskettäin käyttänyt tai saattaa käyttää muita lääkkeitä tai on äskettäin saanut jonkin toisen rokotteen.

### **Raskaus ja imetys**

Jos lapsesi on raskaana, kerro siitä lapsesi lääkärille, sairaanhoitajalle tai apteekkihenkilökunnalle ennen tämän rokotteen käyttöä lapsellesi.

Comirnaty-valmistetta voi käyttää raskauden aikana. Suuri määrä havainnointitietoa naisista, jotka saivat Comirnaty-rokotteen raskauden toisella tai kolmannella raskauskolmanneksella, ei ole osoittanut negatiivisia vaikutuksia raskauteen tai vastasyntyneeseen. Vaikka tiedot raskauksista tai vastasyntyneistä ensimmäisen kolmanneksen aikana saadun rokotuksen jälkeen ovat niukkoja, keskenmenoriski ei ole muuttunut.

Comirnaty-rokote voidaan antaa imetyksen aikana.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Jotkin kohdassa 4 (Mahdolliset haittavaikutukset) mainituista rokotuksen vaikutuksista voivat väliaikaisesti vaikuttaa lapsesi koneidenkäyttökykyyn tai esimerkiksi kykyyn pyöräillä. Odota, kunnes vaikutukset ovat lakaneet, ennen kuin lapsesi palaa toimiiin, jotka vaativat valppautta.

### 3. Miten Comirnaty-valmistetta annetaan

Comirnaty annetaan 0,2 ml:n injektiona lapsesi olkavarren lihakseen.

Lapsesi saa yhden injektion riippumatta siitä, onko hän saanut COVID-19-rokotteen aikaisemmin.

Jos lapsesi on rokotettu aikaisemmin COVID-19-rokotteella, hänen ei pidä saada Comirnaty-annosta ennen kuin viimeisimmästä annoksesta on kulunut vähintään 3 kuukautta.

Immuunipuutteiset lapset voivat saada Comirnaty-lisäannoksia.

Jos sinulla on kysymyksiä Comirnaty-valmisteesta, käänny lapsesi lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

### 4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki rokotteet, tämäkin rokote voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

**Hyvin yleiset haittavaikutukset:** voi ilmetä useammalla kuin yhdellä henkilöllä 10 henkilöstä

- pistoskohta: kipu, turvotus
- väsymys, päänsärky
- lihaskipu, nivelsärky
- vilunväristykset, kuume
- ripuli

**Yleiset haittavaikutukset:** voi ilmetä enintään yhdellä henkilöllä 10 henkilöstä

- pahoinvointi, oksentelu
- pistoskohdan punoitus (5–11-vuotiailla hyvin yleinen)
- suurentuneet imusolmukkeet (esiintyy useammin tehosteannoksen jälkeen)

**Melko harvinaiset haittavaikutukset:** voi ilmetä enintään yhdellä henkilöllä 100 henkilöstä

- huonovointisuus, voimattomuus tai energian puute / uneliaisuus
- käsivarsikipu
- unettomuus
- pistämiskohdan kutina
- allergiset reaktiot, kuten ihottuma tai kutina
- ruokahalun heikentyminen
- heitehuimaus
- liikahikoilu, yöhikoilu

**Harvinaiset haittavaikutukset:** voi ilmetä enintään yhdellä henkilöllä 1 000 henkilöstä

- ohimenevä yksipuolinen kasvojen roikkuminen
- allergiset reaktiot, kuten nokkosihottuma tai kasvojen turvotus

**Hyvin harvinaiset haittavaikutukset:** voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10 000 henkilöstä

- sydänlihastulehdus (myokardiitti) tai sydänpussitulehdus (perikardiitti), jotka voivat aiheuttaa hengenahdistusta, sydämentykytystä tai rintakipua

**Tuntematon:** koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin

- vaikea allerginen reaktio
- rokotetun raajan voimakas turvotus
- kasvojen turvotus (kasvojen turvotusta saattaa esiintyä potilailla, joille on aiemmin annettu ihonalaisia täyteaineinjektioita kasvoihin)



- ihoreaktio, joka aiheuttaa iholle punaisia täpliä tai läiskiä, joiden muoto saattaa muistuttaa maalitaulua (tummanpunainen keskiosa, jota ympäröivät vaaleammat punertavat renkaat) (erythema multiforme)
- epätavalliset tuntemukset iholla, kuten pistely tai kihelmöinti (parestesia)
- tuntoaistin heikentyminen etenkin iholla (hypestesia)

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset lapsellasi haittavaikutuksia, kerro niistä lapsesi lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Sisällytä ilmoitukseen eränumero, jos tiedät sen. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## **5. Comirnaty-valmisteen säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Seuraavat tiedot säilytyksestä, viimeisestä käyttöpäivästä, käytöstä ja käsittelystä on tarkoitettu terveydenhuollon ammattilaisille.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän ”EXP” jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä pakastettuna lämpötilassa  $-90...-60\text{ °C}$ .

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Rokote vastaanotetaan pakastettuna lämpötilassa  $-90...-60\text{ °C}$ . Pakastettua rokotetta voi säilyttää vastaanottamisen jälkeen joko lämpötilassa  $-90...-60\text{ °C}$  tai  $2-8\text{ °C}$ .

Kun rokotetta säilytetään pakastettuna lämpötilassa  $-90...-60\text{ °C}$ , 10 rokotteen pakkaus voidaan sulattaa lämpötilassa  $2-8\text{ °C}$  neljässä tunnissa tai yksittäiset injektiopullot voidaan sulattaa huoneenlämmössä (enintään  $30\text{ °C}$ ) 30 minuutin ajan.

Kun avaamaton injektiopullo on poistettu pakastimesta, sitä voidaan säilyttää ja kuljettaa jääkaapissa lämpötilassa  $2-8\text{ °C}$  enintään 10 viikon ajan, jos pakkaukseen painettu viimeinen käyttöpäivämäärä (EXP) ei ylitä. Ulkopakkaukseen on merkittävä uusi hävityspäivämäärä lämpötilassa  $2-8\text{ °C}$ . Kun rokotetta on sulatettu, sitä ei saa pakastaa uudelleen.

Ennen käyttöä avaamattomia injektiopulloja voi säilyttää enintään 12 tuntia lämpötilassa  $8-30\text{ °C}$ .

Sulatettuja injektiopulloja voi käsitellä huoneenvalossa.

Laimennuksen jälkeen rokotetta on kuljetettava lämpötilassa  $2-30\text{ °C}$ , ja se on käytettävä 12 tunnin sisällä, mukaan lukien enintään 6 tunnin pituinen kuljetusaika. Käyttämättömät rokotteet on hävitettävä.

Tätä rokotetta ei saa käyttää, jos laimennetussa liuoksessa näkyy hiukkasia tai värimuutoksia.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## 6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### Mitä Comirnaty sisältää

- COVID-19-mRNA-rokotteen (nukleosidimuokattu) vaikuttava aine on totsinaamiraani. Laimennuksen jälkeen injektiopullo sisältää kymmenen 0,2 ml:n annosta, jossa kussakin on 10 mikrogrammaa totsinaamiraania.
- Muut aineet ovat:
  - ((4-hydroksibutyryyli)atsanediyyli)di(heksaani-6,1-diyyli)di(2-heksyylidekanoaatti) (ALC-0315)
  - 2-[(polyetyleeniglykoli)-2000]-N,N-ditetradekyyliasetamidi (ALC-0159)
  - 1,2-distearoyyli-sn-glysero-3-fosfokoliini (DSPC)
  - Kolesteroli
  - Trometamoli
  - Trometamolihydrokloridi
  - Sakkarosi
  - Injektionesteisiin käytettävä vesi

### Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Rokote on valkoinen tai vaalea dispersio (pH: 6,9–7,9) kymmenen annoksen moniannosinjektiopullossa, joka on 2 ml:n läpinäkyvä injektiopullo (tyypin I lasia). Injektiopullossa on kumitulppa ja oranssi napsautuskorkki sekä alumiinitiiiviste.

Pakkauskoot: 10 injektiopulloa tai 195 injektiopulloa  
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### Myyntiluvan haltija

BioNTech Manufacturing GmbH  
An der Goldgrube 12  
55131 Mainz  
Saksa  
Puhelin: +49 6131 9084-0  
Faksi: +49 6131 9084-2121  
service@biontech.de

### Valmistajat

BioNTech Manufacturing GmbH  
Kupferbergterrasse 17 - 19  
55116 Mainz  
Saksa

Pfizer Manufacturing Belgium NV  
Rijksweg 12  
Puurs-Sint-Amunds, 2870  
Belgia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

- **Belgiä/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

#### **Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**

Skannaa koodi mobiililaitteella, jotta saat pakkausselosteen eri kielillä.



URL: [www.comirnatyglobal.com](http://www.comirnatyglobal.com)

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla:  
<http://www.ema.europa.eu>.

#### **Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:**

Comirnaty on annettava lihakseen yksittäisenä 0,2 ml:n annoksena, aikaisemmasta COVID-19-rokotusstatuksesta riippumatta.

Jos henkilö on aikaisemmin rokotettu COVID-19-rokotteella, Comirnaty on annettava vähintään 3 kuukautta viimeisimmän COVID-19-rokoteannoksen jälkeen.

Vaikeasti immuunipuutteisille henkilöille voidaan antaa lisäannoksia.

#### **Jäljitettävyys**

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyuden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

#### **Käsittelyohjeet ennen käyttöä**

Terveydenhuollon ammattilaisen on valmistettava Comirnaty aseptisellä tekniikalla, jotta valmistetun

dispersion steriiliys voidaan varmistaa.

- Tarkista, että injektiopullossa on **muovinen oranssi korkki** ja valmisteen nimi on **Comirnaty 10 mikrogrammaa/annos injektiokonsentraatti, dispersiota varten** (5–11-vuotiaat lapset).
- Jos injektiopullossa on toisen valmisteen nimi etiketissä, katso kyseisen lääkemuodon valmisteyhteenvetoa.
- Jos injektiopullo säilytetään pakastettuna, se on sulatettava ennen käyttöä. Pakastetut injektiopullot on siirrettävä sulamaan tilaan, jonka lämpötila on 2–8 °C; 10 injektiopullon pakkauksen sulamiseen voi kulua 4 tuntia. Varmista ennen käyttöä, että injektiopullot ovat täysin sulaneita.
- Kun siirrät injektiopullot säilytykseen lämpötilaan 2-8 °C, päivitä kotelossa oleva viimeinen käyttöpäivämäärä.
- Avaamattomia injektiopulloja voi säilyttää **10 viikkoa lämpötilassa 2-8 °C**, jos pakkaukseen painettu viimeinen käyttöpäivämäärä (EXP) ei ylitä.
- Yksittäisiä pakastettuja injektiopulloja voi vaihtoehtoisesti sulattaa 30 minuutin ajan enintään 30 °C:n lämpötilassa.
- Ennen käyttöä avaamatonta injektiopulloa voidaan säilyttää korkeintaan 12 tuntia enintään 30 °C:n lämpötilassa. Sulatettuja injektiopulloja voi käsitellä huoneenvalossa.

### Laimennus

- Anna sulatetun injektiopullon lämmitä huoneenlämpöiseksi, ja kääntele sitä varovasti 10 kertaa ennen laimentamista. Ei saa ravistaa.
- Ennen laimennusta sulatettu dispersio voi sisältää valkoisia tai vaaleita läpinäkymättömiä hajanaisia hiukkasia.
- Sulatettu rokote on laimennettava alkuperäisessä injektiopullossa **1,3 ml:lla natriumkloridia 9 mg/ml (0,9 %) -injektionesteellä, liuosta varten**, käyttämällä 21 gaugen tai ohuempaa neulaa ja aseptisia tekniikoita.
- Injektiopullon paine on tasattava, ennen kuin neula poistetaan injektiopullosta, vetämällä 1,3 ml ilmaa tyhjiin laimennusruiskuun.
- Laimennettua dispersiota on käännettävä varovasti ylösalaisin 10 kertaa. Ei saa ravistaa.
- Laimennetun rokotteen pitäisi olla valkoista tai vaaleaa dispersiota, jossa ei näy hiukkasia. Älä käytä laimennettua rokotetta, jos siinä näkyy hiukkasia tai värimuutoksia.
- Laimennettua rokotetta sisältäviin injektiopulloihin on merkittävä asianmukainen **hävityspäivämäärä ja -kellonaika**.
- **Laimennuksen jälkeen** säilytä lämpötilassa 2-30 °C ja käytä **12 tunnin** kuluessa.
- Laimennettua dispersiota ei saa pakastaa eikä ravistaa. Jos laimennettua dispersiota säilytetään jääkaapissa, sen on annettava lämmitä huoneenlämpöiseksi ennen käyttöä.

### 0,2 ml:n annosten valmisteleminen

- Laimennuksen jälkeen injektiopullo sisältää 2,6 ml rokotetta, josta voidaan vetää kymmenen 0,2 ml:n annosta.
- Puhdista injektiopullon tulppa kertakäyttöisellä antiseptisellä vanulapulla noudattaen aseptista tekniikkaa.
- Vedä ruiskuun 0,2 ml 5–11-vuotiaille lapsille tarkoitettua Comirnaty-valmistetta. Jotta yhdestä injektiopullosta saataisiin vedettyä kymmenen annosta, on **käytettävä pienen kuolleen tilavuuden ruiskuja ja/tai neuloja**. Ruisku- ja neulayhdistelmän kuollut tilavuus ei saa olla yli 35 mikrolitraa. Jos käytetään vakioruiskuja ja -neuloja, liuosta ei ehkä ole riittävästi, jotta yhdestä injektiopullosta voitaisiin vetää kymmenes annos.
- Jokaisessa annoksessa on oltava 0,2 ml rokotetta.
- Jos injektiopullossa jäljellä olevasta määrästä ei voida saada täyttä 0,2 ml:n annosta, hävitä injektiopullo ja mahdollinen yli jäänyt määrä.
- Hävitä käyttämätön rokote 12 tunnin sisällä laimennuksesta.

### **Hävittäminen**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti

## Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

### Comirnaty 3 mikrogrammaa/annos injektiokonsentraatti, dispersiota varten 6 kuukauden – 4 vuoden ikäiset lapset ja imeväiset COVID-19-mRNA-rokote totsinameraani

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista lapsesi mahdollisesti saamista haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin lapsesi saa tämän rokotteen, sillä se sisältää lapsellesi tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lapsesi lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset lapsellasi haittavaikutuksia, kerro niistä lapsesi lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

**Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Comirnaty on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin lapsesi saa Comirnaty-valmistetta
3. Miten Comirnaty-valmistetta annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Comirnaty-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä Comirnaty on ja mihin sitä käytetään**

Comirnaty on rokote, jota käytetään ehkäisemään SARS-CoV-2-viruksen aiheuttamaa COVID-19-tautia.

Comirnaty 3 mikrogrammaa/annos injektiokonsentraatti, dispersiota varten annetaan 6 kuukauden – 4 vuoden ikäisille lapsille ja imeväisille.

Rokote saa immuunijärjestelmän (elimistön luontaisen puolustuksen) tuottamaan vasta-aineita ja verisoluja, jotka taistelevat virusta vastaan ja siten suojaavat COVID-19:ltä.

Koska Comirnaty ei sisällä virusta immuniteetin tuottamiseen, lapsesi ei voi saada siitä COVID-19-tautia.

Tätä rokotetta on käytettävä virallisten suositusten mukaisesti.

#### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin lapsesi saa Comirnaty-valmistetta**

**Comirnaty-valmistetta ei saa antaa**

- jos lapsesi on allerginen vaikuttavalle aineelle tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

**Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele lapsesi lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin lapsesi saa rokotteen, jos

- lapsellasi on joskus ollut vaikea allerginen reaktio tai hengitysvaikeuksia muiden rokotteiden pistämisen jälkeen tai kun aiemmin sait tämän rokotteen

- rokotuksen saaminen hermostuttaa lastasi tai hän on joskus pyörtynyt neulanpiston jälkeen
- lapsellasi on vaikea sairaus tai infektio ja korkea kuume. Lapsesi voi kuitenkin saada rokotteen, jos hänellä on lievä kuume tai ylähengitysteiden infektio, kuten nuhakuume
- lapsellasi on verenvuoto-ongelma, hän saa helposti mustelmia tai käyttää lääkettä veren hyytymisen estämiseen
- lapsellasi on heikentynyt immuunijärjestelmä sairauden, kuten HIV-infektion, vuoksi, tai lääkitys, kuten kortikosteroidilääkitys, joka vaikuttaa immuunijärjestelmään.

Comirnaty-rokotteen antamisen jälkeen sydänlihastulehduksen ja sydänpussitulehduksen (sydämen ulkoisen kalvon tulehdus) riski on suurentunut (ks. kohta 4). Nämä sairaudet voivat kehittyä jo muutaman päivän kuluessa rokotuksesta, ja ne ovat esiintyneet pääasiassa 14 päivän kuluessa. Niitä on havaittu useimmiten toisen rokotuksen jälkeen ja yleisimmin nuorilla miehillä.

Sydänlihastulehduksen ja sydänpussitulehduksen riski vaikuttaa olevan pienempi 5–11-vuotiailla kuin 12–17-vuotiailla. Useimmat sydänlihastulehduksen tai sydänpussitulehduksen saaneet potilaat toipuvat. Joissakin tapauksissa tarvittiin tehohoitoa, ja kuolemaan johtaneita tapauksia on todettu. Rokotuksen jälkeen on tarkkailtava sydänlihastulehduksen ja sydänpussitulehduksen oireita, kuten hengenahdistusta, sydämentykytystä ja rintakipua, ja hakeuduttava välittömästi lääkäriin, jos niitä ilmenee.

Kuten mikään rokote, Comirnaty-valmistekaani ei ehkä täysin suojaa kaikkia, jotka rokotuksen saavat, eikä sitä tiedetä, kuinka pitkään lapsesi suoja kestää.

Comirnaty-valmisteen teho saattaa olla tavallista heikompi immuunipuutteisilla henkilöillä. Jos lapsesi on immuunipuutteinen, hän saattaa saada lisää Comirnaty-annoksia. Tällöin lapsesi on syytä noudattaa jatkossakin varotoimenpiteitä COVID-19-tartunnan ehkäisemiseksi. Lisäksi henkilöt, joiden kanssa lapsesi on läheisessä kanssakäymisessä, tulee rokottaa asianmukaisesti. Keskustele lapsesi lääkärin kanssa asianmukaisista yksilöllisistä suosituksista.

### **Lapset**

Comirnaty 3 mikrogrammaa/annos injektiokonsentraatti, dispersiota varten -valmistetta ei suositella 5–11 vuoden ikäisille lapsille.

Valmisteesta on olemassa pediatria-annosmuotoja, jotka on tarkoitettu 5–11 vuoden ikäisille lapsille. Katso lisätietoja muiden annosmuotojen pakkausselosteesta.

Rokotetta ei suositella alle 6 kuukauden ikäisille imeväisille.

### **Muut lääkevalmisteet ja Comirnaty**

Kerro lapsesi lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos lapsesi käyttää parhaillaan, on äskettäin käyttänyt tai saattaa käyttää muita lääkkeitä tai on äskettäin saanut jonkin toisen rokotteen.

### **Raskaus ja imetys**

Comirnaty 3 mikrogrammaa/annos injektiokonsentraattia, dispersiota varten, ei ole tarkoitettu yli 5 vuoden ikäisille henkilöille.

Katso tiedot käytöstä yli 5 vuoden ikäisillä henkilöillä muiden annosmuotojen pakkausselosteista.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Jotkin kohdassa 4 (Mahdolliset haittavaikutukset) mainituista rokotuksen vaikutuksista voivat väliaikaisesti vaikuttaa lapsesi koneidenkäyttökykyyn tai esimerkiksi kykyyn pyöräillä. Odota, kunnes vaikutukset ovat lakanneet, ennen kuin lapsesi palaa toimiin, jotka vaativat valppautta.

## **3. Miten Comirnaty-valmistetta annetaan**

Jos imeväisesi on 6 kuukauden – alle 12 kuukauden ikäinen, Comirnaty annetaan hänelle laimentamisen jälkeen 0,2 ml:n injektiona reiden lihakseen. Jos imeväisesi tai lapsesi on yksi vuotta

täyttänyt tai sitä vanhempi, Comirnaty annetaan laimentamisen jälkeen 0,2 ml:n injektiona joko reiden tai olkavarren lihakseen.

Jos lapsesi ei ole suorittanut loppuun COVID-19-perusrokotesarjaa tai hän ei ole saanut aikaisemmin COVID-19-tartuntaa, lapsesi saa enintään 3 injeksiota (niiden annosten kokonaismäärä, joka tarvitaan perussarjaan). On suositeltavaa, että toinen annos saadaan 3 viikon kuluttua ensimmäisestä annoksesta ja kolmas annos aikaisintaan 8 viikon kuluttua toisesta annoksesta perussarjan viimeistelemiseksi.

Jos lapsesi on aikaisemmin suorittanut loppuun COVID-19-perusrokotesarjan tai hänellä on ollut COVID-19, lapsesi saa yhden injektion. Jos lapsesi rokotettiin aikaisemmin COVID-19-rokotteella, lapsesi ei pidä saada Comirnaty-annosta ennen kuin vähintään 3 kuukautta on kulunut viimeisimmästä annoksesta.

Jos lapsesi täyttää 5 vuotta perussarjan eri annosten välillä, hänelle annetaan perussarja loppuun samalla 3 mikrogramman annostasolla.

Jos lapsesi on immuunipuutteinen, hän voi saada lisää Comirnaty-annoksia.

### **Vaihtokelpoisuus**

Lapsesi saattaa saada joko Comirnaty-, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5- tai Comirnaty Omicron XBB.1.5 -valmisteeseen (tai yhdistelmän) perussarjaa varten. Lapsesi ei pidä saada enempää kuin perussarjaan tarvittavien annosten kokonaismäärä. Lapsellesi pitää antaa perussarja vain kerran.

Jos sinulla on kysymyksiä Comirnaty-valmisteesta, käänny lapsesi lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

## **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki rokotteet, tämäkin rokote voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

**Hyvin yleiset haittavaikutukset:** voi ilmetä useammalla kuin yhdellä henkilöllä 10 henkilöstä

- ärtyisyys (6 kuukauden – alle 2 vuoden ikäiset)
- pistoskohta: kipu/aristus, turvotus
- väsymys, päänsärky
- uneliaisuus (6 kuukauden – alle 2 vuoden ikäiset)
- lihaskipu, nivelsärky
- vilunväristykset, kuume
- ripuli

**Yleiset haittavaikutukset:** voi ilmetä enintään yhdellä henkilöllä 10 henkilöstä

- pahoinvointi, oksentelu
- pistoskohdan punoitus (6 kuukauden – 11 vuoden ikäisillä hyvin yleinen)
- suurentuneet imusolmukkeet (esiintyy useammin tehosteannoksen jälkeen)

**Melko harvinaiset haittavaikutukset:** voi ilmetä enintään yhdellä henkilöllä 100 henkilöstä

- huonovointisuus, voimattomuus tai energian puute / uneliaisuus
- käsivarsikipu
- unettomuus
- pistämiskohdan kutina
- allergiset reaktiot, kuten ihottuma (6 kuukauden – alle 2 vuoden ikäisillä yleinen) tai kutina
- ruokahalun heikentyminen (6 kuukauden – alle 2 vuoden ikäisillä hyvin yleinen)
- heitehuimaus
- liikahikoilu, yöhikoilu

**Harvinaiset haittavaikutukset:** voi ilmetä enintään yhdellä henkilöllä 1 000 henkilöstä

- ohimenevä yksipuolinen kasvojen roikkuminen
- allergiset reaktiot, kuten nokkosihottuma tai kasvojen turvotus

**Hyvin harvinaiset haittavaikutukset:** voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10 000 henkilöstä

- sydänlihastulehdus (myokardiitti) tai sydänpussitulehdus (perikardiitti), jotka voivat aiheuttaa hengenahdistusta, sydämentykytystä tai rintakipua

**Tuntematon:** koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin

- vaikea allerginen reaktio
- rokotetun raajan voimakas turvotus
- kasvojen turvotus (kasvojen turvotusta saattaa esiintyä potilailla, joille on aiemmin annettu ihonalaisia täyteaineinjektioita kasvoihin)
- ihoreaktio, joka aiheuttaa iholle punaisia täpliä tai läiskiä, joiden muoto saattaa muistuttaa maalitaulua (tummanpunainen keskiosa, jota ympäröivät vaaleammat punertavat renkaat) (erythema multiforme)
- epätavalliset tuntemukset iholla, kuten pistely tai kihelmöinti (parestesia)
- tuntoaistin heikentyminen etenkin iholla (hypestesia)

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset lapsellasi haittavaikutuksia, kerro niistä lapsen lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Sisällytä ilmoitukseen eränumero, jos tiedät sen. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## **5. Comirnaty-valmisteen säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Seuraavat tiedot säilytyksestä, viimeisestä käyttöpäivästä, käytöstä ja käsittelystä on tarkoitettu terveydenhuollon ammattilaisille.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän ”EXP” jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä pakastettuna lämpötilassa  $-90...-60$  °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Rokote vastaanotetaan pakastettuna lämpötilassa  $-90...-60$  °C. Pakastettua rokotetta voi säilyttää vastaanottamisen jälkeen joko lämpötilassa  $-90...-60$  °C tai  $2-8$  °C.

Kun rokotetta säilytetään pakastettuna lämpötilassa  $-90...-60$  °C, 10 rokotteen pakkaus voidaan sulattaa lämpötilassa  $2-8$  °C kahdessa tunnissa tai yksittäiset injektiopullot voidaan sulattaa huoneenlämmössä (enintään  $30$  °C) 30 minuutin ajan.

Kun avaamaton injektiopullo on poistettu pakastimesta, sitä voidaan säilyttää ja kuljettaa jääkaapissa lämpötilassa  $2-8$  °C enintään 10 viikon ajan, jos pakkaukseen painettu viimeinen käyttöpäivämäärä (EXP) ei ylitä. Ulkopakkaukseen on merkittävä uusi hävityspäivämäärä lämpötilassa  $2-8$  °C. Kun rokotetta on sulatettu, sitä ei saa pakastaa uudelleen.

Ennen käyttöä avaamattomia injektiopulloja voi säilyttää enintään 12 tuntia lämpötilassa  $8-30$  °C.

Sulatettuja injektiopulloja voi käsitellä huoneenvalossa.



Laimennuksen jälkeen rokotetta on kuljetettava lämpötilassa 2–30 °C, ja se on käytettävä 12 tunnin sisällä, mukaan lukien enintään 6 tunnin pituinen kuljetusaika. Käyttämättömät rokotteet on hävitettävä.

Tätä rokotetta ei saa käyttää, jos laimennetussa liuoksessa näkyy hiukkasia tai värimuutoksia.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## 6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### Mitä Comirnaty sisältää

- COVID-19-mRNA-rokotteen (nukleosidimuokattu) vaikuttava aine on totsinaamiraani. Laimennuksen jälkeen injektiopullo sisältää kymmenen 0,2 ml:n annosta, jossa kussakin on 3 mikrogrammaa totsinaamiraania.
- Muut aineet ovat:
  - ((4-hydroksibutyyli)atsanediyyli)di(heksaani-6,1-diyyli)di(2-heksyylidekanoaatti) (ALC-0315)
  - 2-[(polyetyleeniglykoli)-2000]-N,N-ditetradekyyliasetamidi (ALC-0159)
  - 1,2-distearoyyli-sn-glysero-3-fosfokoliini (DSPC)
  - Kolesteroli
  - Trometamoli
  - Trometamolihydrokloridi
  - Sakkarooosi
  - Injektionesteisiin käytettävä vesi

### Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Rokote on valkoinen tai vaalea dispersio (pH: 6,9–7,9) kymmenen annoksen moniannosinjektiopullossa, joka on 2 ml:n läpinäkyvä injektiopullo (tyypin I lasia). Injektiopullossa on kumitulppa ja punaruskea napsautuskorkki sekä alumiinitiiviste.

Pakkauskoko: 10 injektiopulloa

### Myyntiluvan haltija

BioNTech Manufacturing GmbH  
An der Goldgrube 12  
55131 Mainz  
Saksa  
Puhelin: +49 6131 9084-0  
Faksi: +49 6131 9084-2121  
service@biontech.de

### Valmistajat

BioNTech Manufacturing GmbH  
Kupferbergterrasse 17 - 19  
55116 Mainz  
Saksa

Pfizer Manufacturing Belgium NV  
Rijksweg 12  
Puurs-Sint-Amands, 2870  
Belgia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

- **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

**Tämä pakkauseloste on tarkistettu viimeksi**

Skannaa koodi mobiililaitteella, jotta saat pakkauselosteen eri kielillä.



URL: [www.comirnatyglobal.com](http://www.comirnatyglobal.com)

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla:  
<http://www.ema.europa.eu>.

**Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:**

Jos lapsi ei ole suorittanut loppuun COVID-19-perusrokotesarjaa tai hänellä ei ole ollut aikaisemmin SARS-CoV-2-infektiota, Comirnaty on annettava lihakseen laimentamisen jälkeen enintään 3 annoksen perussarjana (perussarjaan tarvittavien annosten kokonaismäärä) (kukin 0,2 ml): toinen annos annetaan 3 viikkoa ensimmäisen annoksen jälkeen ja kolmas annos aikaisintaan 8 viikkoa toisen annoksen jälkeen perussarjan viimeistelemiseksi.

Jos lapsi on suorittanut loppuun COVID-19-perusrokotesarjan tai hänellä on ollut aikaisemmin SARS-CoV-2-infektio, Comirnaty on annettava lihakseen laimentamisen jälkeen yksittäisenä 0,2 ml:n

annoksena. Jos henkilö oli aikaisemmin rokotettu COVID-19-rokotteella, hänen pitää saada Comirnaty-annos aikaisintaan 3 kuukautta viimeisimmän annoksen jälkeen.

Vaikeasti immuunipuutteisille henkilöille voidaan antaa lisäannoksia.

### Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyuden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

### Käsittelyohjeet ennen käyttöä

Terveydenhuollon ammattilaisen on valmistettava Comirnaty aseptisellä tekniikalla, jotta valmistetun dispersion steriiliys voidaan varmistaa.

- Tarkista, että injektiopullossa on **muovinen punaruskea korkki** ja valmisteen **nimi on Comirnaty 3 mikrogrammaa/annos injektiokonsentraatti, dispersiota varten** (6 kuukauden – 4 vuoden ikäiset lapset ja imeväiset).
- Jos injektiopullossa on toisen valmisteen nimi etiketissä, katso kyseisen lääkemuodon valmisteyhteenvetoa.
- Jos injektiopullo säilytetään pakastettuna, se on sulatettava ennen käyttöä. Pakastetut injektiopullot on siirrettävä sulamaan tilaan, jonka lämpötila on 2–8 °C; 10 injektiopullon pakkauksen sulamiseen voi kulua 2 tuntia. Varmista ennen käyttöä, että injektiopullot ovat täysin sulaneita.
- Kun siirrät injektiopullot säilytykseen lämpötilaan 2-8 °C, päivitä kotelossa oleva viimeinen käyttöpäivämäärä.
- Avaamattomia injektiopulloja voi **säilyttää 10 viikkoa lämpötilassa 2-8 °C**, jos pakkaukseen painettu viimeinen käyttöpäivämäärä (EXP) ei ylitä.
- Yksittäisiä pakastettuja injektiopulloja voi vaihtoehtoisesti sulattaa 30 minuutin ajan enintään 30 °C:n lämpötilassa.
- Ennen käyttöä avaamatonta injektiopulloa voidaan säilyttää korkeintaan 12 tuntia enintään 30 °C:n lämpötilassa. Sulatettuja injektiopulloja voi käsitellä huoneenvalossa.

### Laimennus

- Anna sulatetun injektiopullon lämmetä huoneenlämpöiseksi, ja kääntele sitä varovasti 10 kertaa ennen laimentamista. Ei saa ravistaa.
- Ennen laimennusta sulatettu dispersio voi sisältää valkoisia tai vaaleita läpinäkymättömiä hajanaisia hiukkasia.
- Sulatettu rokote on laimennettava alkuperäisessä injektiopullossa **2,2 ml:lla natriumkloridia 9 mg/ml (0,9 %) -injektionesteellä, liuosta varten**, käyttämällä 21 gaugen tai ohuempaa neulaa ja aseptisiä tekniikoita.
- Injektiopullon paine on tasattava, ennen kuin neula poistetaan injektiopullosta, vetämällä 2,2 ml ilmaa tyhjään laimennusruiskuun.
- Laimennettua dispersiota on käännettävä varovasti ylösalaisin 10 kertaa. Ei saa ravistaa.
- Laimennetun rokotteen pitäisi olla valkoista tai vaaleaa dispersiota, jossa ei näy hiukkasia. Älä käytä laimennettua rokotetta, jos siinä näkyy hiukkasia tai värimuutoksia.
- Laimennettua rokotetta sisältäviin injektiopulloihin on merkittävä asianmukainen **hävityspäivämäärä ja -kellonaika**.
- **Laimennuksen jälkeen** säilytä lämpötilassa 2-30 °C ja käytä **12 tunnin** kuluessa.
- Laimennettua dispersiota ei saa pakastaa eikä ravistaa. Jos laimennettua dispersiota säilytetään jääkaapissa, sen on annettava lämmetä huoneenlämpöiseksi ennen käyttöä.

### 0,2 ml:n annosten valmisteleminen

- Laimennuksen jälkeen injektiopullo sisältää 2,6 ml rokotetta, josta voidaan vetää kymmenen 0,2 ml:n annosta.
- Puhdista injektiopullon tulppa kertakäyttöisellä antiseptisellä vanulapulla noudattaen aseptista tekniikkaa.
- Vedä ruiskuun 0,2 ml 6 kuukauden – 4 vuoden ikäisille lapsille ja imeväisille tarkoitettua Comirnaty-valmistetta.

Jotta yhdestä injektiopullosta saataisiin vedettyä kymmenen annosta, on **käytettävä pienen kuolleen tilavuuden ruisku ja/tai neuloja**. Ruisku- ja neulayhdistelmän kuollut tilavuus ei saa olla yli 35 mikrolitraa. Jos käytetään vakioruiskuja ja -neuloja, liuosta ei ehkä ole riittävästi, jotta yhdestä injektiopullosta voitaisiin vetää kymmenes annos.

- Jokaisessa annoksessa on oltava 0,2 ml rokotetta.
- Jos injektiopullossa jäljellä olevasta määrästä ei voida saada täyttä 0,2 ml:n annosta, hävitä injektiopullo ja mahdollinen yli jäänyt määrä.
- Hävitä käyttämätön rokote 12 tunnin sisällä laimennuksesta.

### **Hävittäminen**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle**

### **Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 mikrogrammaa)/annos injektioneste, dispersio Aikuiset ja vähintään 12-vuotiaat nuoret COVID-19-mRNA-rokote totsinameraani/riltotsinameraani**

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamista haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin saat tämän rokotteen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

**Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Comirnaty Original/Omicron BA.1 on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin saat Comirnaty Original/Omicron BA.1 -valmistetta
3. Miten Comirnaty Original/Omicron BA.1 -valmistetta annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Comirnaty Original/Omicron BA.1 -valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä Comirnaty Original/Omicron BA.1 on ja mihin sitä käytetään**

Comirnaty Original/Omicron BA.1 on rokote, jota käytetään ehkäisemään SARS-CoV-2-viruksen aiheuttamaa COVID-19-tautia. Sitä annetaan aikuisille ja vähintään 12-vuotiaille nuorille.

Comirnaty Original/Omicron BA.1 on tarkoitettu vain henkilöille, jotka ovat saaneet vähintään perusrokotesarjan COVID-19-tautia vastaan.

Rokote saa immuunijärjestelmän (elimistön luontaisen puolustuksen) tuottamaan vasta-aineita ja verisoluja, jotka taistelevat virusta vastaan ja siten suojaavat COVID-19:ltä.

Koska Comirnaty Original/Omicron BA.1 ei sisällä virusta immuniteetin tuottamiseen, siitä ei voi saada COVID-19-tautia.

Tätä rokotetta on käytettävä virallisten suositusten mukaisesti.

#### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin saat Comirnaty Original/Omicron BA.1 -valmistetta**

**Comirnaty Original/Omicron BA.1 -valmistetta ei saa antaa**

- jos olet allerginen vaikuttavalle aineelle tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

**Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin saat rokotteen, jos

- sinulla on joskus ollut vaikea allerginen reaktio tai hengitysvaikeuksia muiden rokotteiden pistämisen jälkeen tai kun aiemmin sait tämän rokotteen
- rokotuksen saaminen hermostuttaa sinua tai olet joskus pyörtnyt neulanpiston jälkeen

- sinulla on vaikea sairaus tai infektio ja korkea kuume. Voit kuitenkin saada rokotteen, jos sinulla on lievä kuume tai ylähengitysteiden infektio, kuten nuhakuume.
- sinulla on verenvuoto-ongelma, saat helposti mustelmia tai käytät lääkettä veren hyytymisen estämiseen
- sinulla on heikentynyt immuunijärjestelmä sairauden, kuten HIV-infektion, vuoksi, tai sinulla on lääkitys, kuten kortikosteroidilääkitys, joka vaikuttaa immuunijärjestelmään.

Comirnaty-rokotteen antamisen jälkeen sydänlihastulehduksen ja sydänpussitulehduksen (sydämen ulkoisen kalvon tulehdus) riski on suurentunut (ks. kohta 4). Nämä sairaudet voivat kehittyä jo muutaman päivän kuluessa rokotuksesta, ja ne ovat esiintyneet pääasiassa 14 päivän kuluessa. Niitä on havaittu useimmiten toisen rokotuksen jälkeen ja yleisimmin nuorilla miehillä.

Sydänlihastulehduksen ja sydänpussitulehduksen riski vaikuttaa olevan pienempi 5–11-vuotiailla kuin 12–17-vuotiailla. Useimmat sydänlihastulehduksen tai sydänpussitulehduksen saaneet potilaat toipuvat. Joissakin tapauksissa tarvittiin tehohoitoa, ja kuolemaan johtaneita tapauksia on todettu. Rokotuksen jälkeen on tarkkailtava sydänlihastulehduksen ja sydänpussitulehduksen oireita, kuten hengenahdistusta, sydämentykytystä ja rintakipua, ja hakeuduttava välittömästi lääkäriin, jos niitä ilmenee.

Kuten mikään rokote, Comirnaty Original/Omicron BA.1 -valmistekaan ei ehkä täysin suojaa kaikkia, jotka rokotuksen saavat, eikä sitä tiedetä, kuinka pitkään suoja kestää.

Comirnaty Original/Omicron BA.1 -rokotteen teho voi olla heikompi immuunipuutteisilla henkilöillä. Jos olet immuunipuutteinen, saatat saada lisää Comirnaty Original/Omicron BA.1 -annoksia. Tällöin sinun on syytä noudattaa jatkossakin varotoimenpiteitä COVID-19-tartunnan ehkäisemiseksi. Lisäksi henkilöt, joiden kanssa olet läheisessä kanssakäymisessä, tulee rokottaa asianmukaisesti. Keskustele lääkärin kanssa asianmukaisista yksilöllisistä suosituksista.

### **Lapset**

Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 mikrogrammaa)/annos injektioneste, dispersio -valmistetta ei suositella alle 12-vuotiaille lapsille.

Valmisteesta on olemassa pediatria annosmuotoja, jotka on tarkoitettu vähintään 6 kuukauden ikäisille imeväisille ja alle 12 vuoden ikäisille lapsille. Katso lisätietoja muiden annosmuotojen pakkausselosteesta.

Rokotetta ei suositella alle 6 kuukauden ikäisille imeväisille.

### **Muut lääkevalmisteet ja Comirnaty Original/Omicron BA.1**

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä tai olet äskettäin saanut jonkin toisen rokotteen.

### **Raskaus ja imetys**

Jos olet raskaana tai epäilet olevasi raskaana, kerro siitä lääkärille, sairaanhoitajalle tai apteekkihenkilökunnalle ennen tämän rokotteen käyttöä.

Comirnaty Original/Omicron BA.1 -valmisteen käytöstä raskauden aikana ei ole vielä tietoja. Suuri määrä tietoja raskaana olevista naisista, jotka saivat ensimmäisen hyväksytyyn Comirnaty-rokotteen toisen tai kolmannen raskauskolmanneksen aikana, ei kuitenkaan viittaa raskauteen tai vastasyntyneeseen kohdistuviin haittavaikutuksiin. Vaikka tiedot ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana saadun rokotteen vaikutuksista raskauteen ja vastasyntyneeseen ovat rajallisia, keskenmenon riskissä ei ole havaittu muutoksia. Comirnaty Original/Omicron BA.1 -valmistetta voidaan käyttää raskauden aikana.

Comirnaty Original/Omicron BA.1 -valmisteen käytöstä imetyksen aikana ei ole vielä tietoja. Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia vaikutuksia ei kuitenkaan ole odotettavissa. Tiedot ensimmäisen hyväksytyyn Comirnaty-rokotteen saamisen jälkeen imettäneistä naisista eivät ole

osoittaneet haittavaikutusten riskiä imetetyillä vastasyntyneillä/imeväisillä. Comirnaty Original/Omicron BA.1 -valmistetta voidaan käyttää imetyksen aikana.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Jotkin kohdassa 4 (Mahdolliset haittavaikutukset) mainituista rokotuksen vaikutuksista voivat väliaikaisesti vaikuttaa ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn. Odota, kunnes vaikutukset ovat lakaneet, ennen kuin ajat tai käytät koneita.

### **3. Miten Comirnaty Original/Omicron BA.1 -valmistetta annetaan**

Comirnaty Original/Omicron BA.1 annetaan 0,3 ml:n injektiona olkavarren lihakseen.

Comirnaty Original/Omicron BA.1 on tarkoitettu vain henkilöille, jotka ovat saaneet vähintään perusrokotesarjan COVID-19-tautia vastaan.

Comirnaty Original/Omicron BA.1 -rokote voidaan antaa, kun viimeisimmästä COVID-19-rokoteannoksesta on kulunut vähintään 3 kuukautta.

Tarkista terveydenhuollon ammattilaiselta, voitko saada tehosteannoksen ja milloin se voidaan antaa.

Immuunipuutteiset henkilöt voivat saada lisää Comirnaty Original/Omicron BA.1 -annoksia.

Lisätietoja vähintään 12-vuotiaiden henkilöiden perusrokotussarjasta on muiden annosmuotojen pakkausselosteissa.

Jos sinulla on kysymyksiä Comirnaty Original/Omicron BA.1 -valmisteesta, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

### **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki rokotteet, tämäkin rokote voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

**Hyvin yleiset haittavaikutukset:** voi ilmetä useammalla kuin yhdellä henkilöllä 10 henkilöstä

- pistoskohta: kipu, turvotus
- väsymys, päänsärky
- lihaskipu, nivelsärky
- vilunväristykset, kuume
- ripuli

Jotkin näistä haittavaikutuksista olivat hieman yleisempiä 12–15-vuotiailla nuorilla kuin aikuisilla.

**Yleiset haittavaikutukset:** voi ilmetä enintään yhdellä henkilöllä 10 henkilöstä

- pistoskohdan punoitus
- pahoinvointi, oksentelu
- suurentuneet imusolmukkeet (esiintyy useammin tehosteannoksen jälkeen)

**Melko harvinaiset haittavaikutukset:** voi ilmetä enintään yhdellä henkilöllä 100 henkilöstä

- huonovointisuus, voimattomuus tai energian puute / uneliaisuus
- 
- käsivarsikipu
- unettomuus
- pistämiskohdan kutina
- allergiset reaktiot, kuten ihottuma tai kutina

- ruokahalun heikentyminen
- heitehuimaus
- liikahikoilu, yöhikoilu

**Harvinaiset haittavaikutukset:** voi ilmetä enintään yhdellä henkilöllä 1 000 henkilöstä

- ohimenevä yksipuolinen kasvojen roikkuminen
- allergiset reaktiot, kuten nokkosihottuma tai kasvojen turvotus

**Hyvin harvinaiset haittavaikutukset:** voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10 000 henkilöstä

- sydänlihastulehdus (myokardiitti) tai sydänpussitulehdus (perikardiitti), jotka voivat aiheuttaa hengenahdistusta, sydämentykytystä tai rintakipua

**Tuntematon:** koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin

- vaikea allerginen reaktio
- rokotetun raajan voimakas turvotus
- kasvojen turvotus (kasvojen turvotusta saattaa esiintyä potilailla, joille on aiemmin annettu ihonalaisia täyteaineinjektioita kasvoihin)
- ihoreaktio, joka aiheuttaa iholle punaisia täpliä tai läiskiä, joiden muoto saattaa muistuttaa maalitaulua (tummanpunainen keskiosa, jota ympäröivät vaaleammat punertavat renkaat) (erythema multiforme)
- epätavalliset tuntemukset iholla, kuten pistely tai kihelmöinti (parestesia)
- tuntoaistin heikentyminen etenkin iholla (hypestesia)

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Sisällytä ilmoitukseen eränumero, jos tiedät sen. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## **5. Comirnaty Original/Omicron BA.1 -valmisteen säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Seuraavat tiedot säilytyksestä, viimeisestä käyttöpäivästä, käytöstä ja käsittelystä on tarkoitettu terveydenhuollon ammattilaisille.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän ”EXP” jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä pakastettuna lämpötilassa –90...–60 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Rokote vastaanotetaan pakastettuna lämpötilassa –90...–60 °C. Pakastettua rokotetta voi säilyttää vastaanottamisen jälkeen joko lämpötilassa –90...–60 °C tai 2–8 °C.

Kun rokotetta säilytetään pakastettuna lämpötilassa –90...–60 °C, 10 rokotteen pakkaus voidaan sulattaa lämpötilassa 2–8 °C kuudessa tunnissa tai yksittäiset injektiopullot voidaan sulattaa huoneenlämmössä (enintään 30 °C) 30 minuutissa.

Kun avaamaton injektiopullo on poistettu pakastimesta, sitä voidaan säilyttää ja kuljettaa jääkaapissa lämpötilassa 2–8 °C enintään 10 viikon pituisen jakson ajan, jos pakkauksen painettu viimeinen käyttöpäivämäärä (EXP) ei ylitä. Ulkopakkaukseen on merkittävä uusi hävityspäivämäärä lämpötilassa 2–8 °C. Kun rokotetta on sulatettu, sitä ei saa pakastaa uudelleen.



Ennen käyttöä avaamattomia injektiopulloja voi säilyttää enintään 12 tuntia lämpötilassa 8–30 °C.

Sulatettuja injektiopulloja voi käsitellä huoneenvalossa.

Ensimmäisen annoksen ottamisen jälkeen rokotetta on säilytettävä lämpötilassa 2–30 °C, ja se on käytettävä 12 tunnin sisällä, mukaan lukien enintään 6 tunnin pituinen kuljetusaika. Käyttämättömät rokotteet on hävitettävä.

Tätä rokotetta ei saa käyttää, jos liuoksessa näkyy hiukkasia tai värimuutoksia.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## 6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### Mitä Comirnaty Original/Omicron BA.1 sisältää

- Vaikuttavat aineet COVID-19-mRNA-rokotteessa (nukleosidimuokattu) ovat totsinaamiraani ja riltotsinaamiraani. Injektiopullo sisältää kuusi 0,3 ml:n annosta, jossa kussakin on 15 mikrogrammaa totsinaamiraania (Original) ja 15 mikrogrammaa riltotsinaamiraania (Omicron BA.1).
- Muut aineet ovat:
  - ((4-hydroksibutyyli)atsanediyyli)di(heksaani-6,1-diyyli)di(2-heksyyliidekanoaatti) (ALC-0315)
  - 2-[(polyetyleeniglykoli)-2000]-N,N-ditetradekyyliasetamidi (ALC-0159)
  - 1,2-distearoyyli-sn-glysero-3-fosfokoliini (DSPC)
  - Kolesterolia
  - Trometamoli
  - Trometamolihydrokloridi
  - Sakkarosi
  - Injektionesteisiin käytettävä vesi

### Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Rokote on valkoinen tai vaalea dispersio (pH: 6,9–7,9) kuuden annoksen moniannosinjektiopullossa, joka on 2 ml:n läpinäkyvä injektiopullo (tyypin I lasia). Injektiopullossa on kumitulppa ja harmaa napsautuskorkki sekä alumiinitiiiviste.

Pakkauskoot: 10 injektiopulloa tai 195 injektiopulloa

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### Myyntiluvan haltija

BioNTech Manufacturing GmbH

An der Goldgrube 12

55131 Mainz

Saksa

Puhelin: +49 6131 9084-0

Faksi: +49 6131 9084-2121

service@biontech.de

### Valmistajat

BioNTech Manufacturing GmbH

Kupferbergterrasse 17 - 19

55116 Mainz

Saksa

Pfizer Manufacturing Belgium NV

Rijksweg 12  
Puurs-Sint-Amunds, 2870  
Belgia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

- **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

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**

Skannaa koodi mobiililaitteella, jotta saat pakkausselosteen eri kielillä.



URL: [www.comirnatyglobal.com](http://www.comirnatyglobal.com)

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla:  
<http://www.ema.europa.eu>

---

### **Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:**

Comirnaty Original/Omicron BA.1 -annos on 0,3 ml ja se annetaan lihakseen.

Comirnaty Original/Omicron BA.1 on tarkoitettu vain henkilöille, jotka ovat saaneet vähintään perusrokotesarjan COVID-19-tautia vastaan.

Comirnaty Original/Omicron BA.1 -rokotteen ja viimeisimmän COVID-19-rokoteannoksen välillä on pidettävä vähintään 3 kuukauden tauko.

Vaikeasti immuunipuutteisille henkilöille voidaan antaa lisäannoksia.

### **Jäljitettävyys**

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyden parantamiseksi on annetun valmisteiden nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

### **Käsittelyohjeet ennen käyttöä**

Terveydenhuollon ammattilaisen on valmistettava Comirnaty Original/Omicron BA.1 aseptisellä tekniikalla, jotta valmistetun dispersion steriiliys voidaan varmistaa.

- **Tarkista**, että injektiopullossa on **muovinen harmaa korkki** ja että valmisteiden nimi on **Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 mikrogrammaa)/annos** (12 vuotta täyttäneet ja sitä vanhemmat).
- Jos injektiopullossa on toisen valmisteiden nimi etiketissä, katso kyseisen valmistemuodon valmisteyhteenvetoa.
- Jos injektiopullo säilytetään pakastettuna, sisältö on sulatettava ennen käyttöä. Pakastetut injektiopullot on siirrettävä sulamaan tilaan, jonka lämpötila on 2–8 °C, 10 injektiopullon pakkauksen sulamiseen voi kulua 6 tuntia. Injektiopullojen on oltava kokonaan sulaneita ennen käyttöä.
- Kun injektiopullot siirretään säilytykseen lämpötilaan 2–8 °C, pahvikotelon viimeinen käyttöpäivä on päivitettävä.
- Avaamattomat injektiopullot voidaan **säilyttää enintään 10 viikon ajan lämpötilassa 2–8 °C**, jos pakkaukseen painettu viimeinen käyttöpäivämäärä (EXP) ei ylitä.
- Yksittäisiä pakastettuja injektiopulloja voi vaihtoehtoisesti sulattaa 30 minuutin ajan enintään 30 °C:n lämpötilassa.
- Ennen käyttöä avaamatonta injektiopulloa voidaan säilyttää korkeintaan 12 tuntia enintään 30 °C:n lämpötilassa. Sulatettuja injektiopulloja voi käsitellä huoneenvalossa.

### 0,3 ml:n annosten valmistelu

- Sekoita kääntelemällä varovasti ylösalaisin 10 kertaa ennen käyttöä. Ei saa ravistaa.
- Ennen sekoitusta sulatettu dispersio voi sisältää valkoisia tai vaaleita läpinäkymättömiä hajanaisia hiukkasia.
- Sekoittamisen jälkeen rokotteen pitäisi olla vaaleaa dispersiota, jossa ei näy hiukkasia. Älä käytä rokotetta, jos siinä näkyy hiukkasia tai värimuutoksia.
- Puhdista injektiopullon tulppa kertakäyttöisellä antiseptisellä vanulapulla noudattaen aseptistä tekniikkaa.
- Vedä ruiskuun 0,3 ml Comirnaty Original/Omicron BA.1 -valmistetta. Jotta yhdestä injektiopullosta saataisiin vedettyä kuusi annosta, on käytettävä **pienen kuolleiden tilavuuden ruiskuja ja/tai neuloja**. Ruisku- ja neulayhdistelmän kuollut tilavuus ei saa olla yli 35 mikrolitraa. Jos käytetään vakioruiskuja ja -neuloja, liuosta ei ehkä ole riittävästi, jotta yhdestä injektiopullosta voitaisiin vetää kuudes annos.
- Jokaisessa annoksessa on oltava 0,3 ml rokotetta.
- Jos injektiopullossa jäljellä olevasta määrästä ei voida saada täyttä 0,3 ml:n annosta, hävitä injektiopullo ja mahdollinen yli jäänyt määrä.
- Kirjaa asianomainen päivämäärä/kellonaika injektiopulloon. Hävitä käyttämätön rokote 12 tunnin sisällä ensimmäisen annoksen ottamisesta.

**Hävittäminen**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle**

### **Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 mikrogrammaa)/annos injektioneste, dispersio Aikuiset ja vähintään 12-vuotiaat nuoret COVID-19-mRNA-rokote totsinameraani/famtotsinameraani**

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamista haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin saat tämän rokotteen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

**Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin saat Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -valmistetta
3. Miten Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -valmistetta annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 on ja mihin sitä käytetään**

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 on rokote, jota käytetään ehkäisemään SARS-CoV-2-viruksen aiheuttamaa COVID-19-tautia. Sitä annetaan aikuisille ja vähintään 12-vuotiaille nuorille.

Rokote saa immuunijärjestelmän (elimistön luontaisen puolustuksen) tuottamaan vasta-aineita ja verisoluja, jotka taistelevat virusta vastaan ja siten suojaavat COVID-19:ltä.

Koska Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 ei sisällä virusta immuniteetin tuottamiseen, siitä ei voi saada COVID-19-tautia.

Tätä rokotetta on käytettävä virallisten suositusten mukaisesti.

#### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin saat Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -valmistetta**

**Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -valmistetta ei saa antaa**

- jos olet allerginen vaikuttavalle aineelle tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

#### **Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin saat rokotteen, jos

- sinulla on joskus ollut vaikea allerginen reaktio tai hengitysvaikeuksia muiden rokotteen pistämisen jälkeen tai kun aiemmin sait tämän rokotteen
- rokotuksen saaminen hermostuttaa sinua tai olet joskus pyörtnyt neulanpiston jälkeen
- sinulla on vaikea sairaus tai infektio ja korkea kuume. Voit kuitenkin saada rokotteen, jos sinulla on lievä kuume tai ylähengitysteiden infektio, kuten nuhakuume.

- sinulla on verenvuoto-ongelma, saat helposti mustelmia tai käytät lääkettä veren hyytymisen estämiseen
- sinulla on heikentynyt immuunijärjestelmä sairauden, kuten HIV-infektion, vuoksi, tai sinulla on lääkitys, kuten kortikosteroidilääkitys, joka vaikuttaa immuunijärjestelmään.

Comirnaty-rokotteen antamisen jälkeen sydänlihastulehduksen ja sydänpussitulehduksen (sydämen ulkoisen kalvon tulehdus) riski on suurentunut (ks. kohta 4). Nämä sairaudet voivat kehittyä jo muutaman päivän kuluessa rokotuksesta, ja ne ovat esiintyneet pääasiassa 14 päivän kuluessa. Niitä on havaittu useimmiten toisen rokotuksen jälkeen ja yleisimmin nuorilla miehillä. Sydänlihastulehduksen ja sydänpussitulehduksen riski vaikuttaa olevan pienempi 5–11-vuotiailla kuin 12–17-vuotiailla. Useimmat sydänlihastulehduksen tai sydänpussitulehduksen saaneet potilaat toipuvat. Joissakin tapauksissa tarvittiin tehohoitoa, ja kuolemaan johtaneita tapauksia on todettu. Rokotuksen jälkeen on tarkkailtava sydänlihastulehduksen ja sydänpussitulehduksen oireita, kuten hengenahdistusta, sydämentykytystä ja rintakipua, ja hakeuduttava välittömästi lääkäriin, jos niitä ilmenee.

Kuten mikään rokote, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -valmistekaan ei ehkä täysin suojaa kaikkia, jotka rokotuksen saavat, eikä sitä tiedetä, kuinka pitkään suoja kestää.

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -rokotteen teho voi olla heikompi immuunipuutteisilla henkilöillä. Jos olet immuunipuutteinen, saatat saada lisää Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -annoksia. Tällöin sinun on syytä noudattaa jatkossakin varotoimenpiteitä COVID-19-tartunnan ehkäisemiseksi. Lisäksi henkilöt, joiden kanssa olet läheisessä kanssakäymisessä, tulee rokottaa asianmukaisesti. Keskustele lääkärin kanssa asianmukaisista yksilöllisistä suosituksista.

### **Lapset**

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 mikrogrammaa)/annos injektioneste, dispersio -valmistetta ei suositella alle 12-vuotiaille lapsille.

Valmisteesta on olemassa pediatria annosmuotoja, jotka on tarkoitettu vähintään 6 kuukauden ikäisille imeväisille ja alle 12 vuoden ikäisille lapsille. Katso lisätietoja muiden annosmuotojen pakkausselosteesta.

Rokotetta ei suositella alle 6 kuukauden ikäisille imeväisille.

### **Muut lääkevalmisteet ja Comirnaty Original/Omicron BA.4-5**

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä tai olet äskettäin saanut jonkin toisen rokotteen.

### **Raskaus ja imetys**

Jos olet raskaana tai epäilet olevasi raskaana, kerro siitä lääkärille, sairaanhoitajalle tai apteekkihenkilökunnalle ennen tämän rokotteen käyttöä.

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -valmisteen käytöstä raskauden aikana ei ole vielä tietoja. Suuri määrä tietoja raskaana olevista naisista, jotka saivat ensimmäisen hyväksytyyn Comirnaty-rokotteen toisen tai kolmannen raskauskolmanneksen aikana, ei kuitenkaan viittaa raskauteen tai vastasyntyneeseen kohdistuviin haittavaikutuksiin. Vaikka tiedot ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana saadun rokotteen vaikutuksista raskauteen ja vastasyntyneeseen ovat rajallisia, keskenmenon riskissä ei ole havaittu muutoksia. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -valmistetta voidaan käyttää raskauden aikana.

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -valmisteen käytöstä imetyksen aikana ei ole vielä tietoja. Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia vaikutuksia ei kuitenkaan ole odotettavissa. Tiedot ensimmäisen hyväksytyyn Comirnaty-rokotteen saamisen jälkeen imettäneistä naisista eivät ole osoittaneet haittavaikutusten riskiä imetetyillä vastasyntyneillä/imeväisillä. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -valmistetta voidaan käyttää imetyksen aikana.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Jotkin kohdassa 4 (Mahdolliset haittavaikutukset) mainituista rokotuksen vaikutuksista voivat väliaikaisesti vaikuttaa ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn. Odota, kunnes vaikutukset ovat lakaneet, ennen kuin ajat tai käytät koneita.

### **3. Miten Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -valmistetta annetaan**

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 annetaan 0,3 ml:n injektiona olkavarren lihakseen.

Saat yhden injektion riippumatta siitä, oletko saanut COVID-19-rokotteen aikaisemmin.

Jos sinut on rokotettu aikaisemmin COVID-19-rokotteella, sinun ei pidä saada Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -annosta ennen kuin viimeisimmästä annoksesta on kulunut vähintään 3 kuukautta.

Immuunipuutteiset henkilöt voivat saada lisää Comirnaty-annoksia.

Jos sinulla on kysymyksiä Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -valmisteesta, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

### **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki rokotteet, tämäkin rokote voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

**Hyvin yleiset haittavaikutukset:** voi ilmetä useammalla kuin yhdellä henkilöllä 10 henkilöstä

- pistoskohta: kipu, turvotus
- väsymys, päänsärky
- lihaskipu, nivelsärky
- vilunväristykset, kuume
- ripuli

Jotkin näistä haittavaikutuksista olivat hieman yleisempiä 12–15-vuotiailla nuorilla kuin aikuisilla.

**Yleiset haittavaikutukset:** voi ilmetä enintään yhdellä henkilöllä 10 henkilöstä

- pistoskohdan punoitus
- pahoinvointi, oksentelu
- suurentuneet imusolmukkeet (esiintyy useammin tehosteannoksen jälkeen)

**Melko harvinaiset haittavaikutukset:** voi ilmetä enintään yhdellä henkilöllä 100 henkilöstä

- huonovointisuus, voimattomuus tai energian puute / uneliaisuus
- käsi- ja jalkavarsikipu
- unettomuus
- pistämiskohdan kutina
- allergiset reaktiot, kuten ihottuma tai kutina
- ruokahalun heikentyminen
- heitehuimaus
- liikahikoilu, yöhikoilu

**Harvinaiset haittavaikutukset:** voi ilmetä enintään yhdellä henkilöllä 1 000 henkilöstä

- ohimenevä yksipuolinen kasvojen roikkuminen
- allergiset reaktiot, kuten nokkosihottuma tai kasvojen turvotus

**Hyvin harvinaiset haittavaikutukset:** voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10 000 henkilöstä

- sydänlihastulehdus (myokardiitti) tai sydänpussitulehdus (perikardiitti), jotka voivat aiheuttaa hengenahdistusta, sydämentykytystä tai rintakipua

**Tuntematon:** koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin

- vaikea allerginen reaktio
- rokotetun raajan voimakas turvotus
- kasvojen turvotus (kasvojen turvotusta saattaa esiintyä potilailla, joille on aiemmin annettu ihonalaisia täyteaineinjektioita kasvoihin)
- ihoreaktio, joka aiheuttaa iholle punaisia täpliä tai läiskiä, joiden muoto saattaa muistuttaa maalitaulua (tummanpunainen keskiosa, jota ympäröivät vaaleammat punertavat renkaat) (erythema multiforme)
- epätavalliset tuntemukset iholla, kuten pistely tai kihelmöinti (parestesia)
- tuntoaistin heikentyminen etenkin iholla (hypestesia)

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Sisällytä ilmoitukseen eränumero, jos tiedät sen. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## **5. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -valmisteen säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Seuraavat tiedot säilytyksestä, viimeisestä käyttöpäivästä, käytöstä ja käsittelystä on tarkoitettu terveydenhuollon ammattilaisille.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän ”EXP” jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä pakastettuna lämpötilassa –90...–60 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Rokote vastaanotetaan pakastettuna lämpötilassa –90...–60 °C. Pakastettua rokotetta voi säilyttää vastaanottamisen jälkeen joko lämpötilassa –90...–60 °C tai 2–8 °C.

Kerta-annosinjektiopullot: Kun rokotetta säilytetään pakastettuna lämpötilassa –90...–60 °C, 10 kerta-annosinjektiopulloa sisältävä rokotepakkaus voidaan sulattaa lämpötilassa 2–8 °C kahdessa tunnissa tai yksittäiset injektiopullot voidaan sulattaa huoneenlämmössä (enintään 30 °C) 30 minuutissa.

Moniannosinjektiopullot: Kun rokotetta säilytetään pakastettuna lämpötilassa –90...–60 °C, 10 rokotteen pakkaus voidaan sulattaa lämpötilassa 2–8 °C kuudessa tunnissa tai yksittäiset injektiopullot voidaan sulattaa huoneenlämmössä (enintään 30 °C) 30 minuutissa.

Sulatetut injektiopullot: Kun avaamaton injektiopullo on poistettu pakastimesta, sitä voidaan säilyttää ja kuljettaa jääkaapissa lämpötilassa 2–8 °C enintään 10 viikon pituisen jakson ajan, jos pakkaukseen painettu viimeinen käyttöpäivämäärä (EXP) ei ylitä. Ulkopakkaukseen on merkittävä uusi hävityspäivämäärä lämpötilassa 2–8 °C. Kun rokotetta on sulatettu, sitä ei saa pakastaa uudelleen.

Ennen käyttöä avaamattomia injektiopulloja voi säilyttää enintään 12 tuntia lämpötilassa 8–30 °C.

Sulatettuja injektiopulloja voi käsitellä huoneenvalossa.



Avatut injektiopullot: Ensimmäisen annoksen ottamisen jälkeen rokotetta on säilytettävä lämpötilassa 2–30 °C, ja se on käytettävä 12 tunnin sisällä, mukaan lukien enintään 6 tunnin pituinen kuljetusaika. Käyttämättömät rokotteet on hävitettävä.

Tätä rokotetta ei saa käyttää, jos liuoksessa näkyy hiukkasia tai värimuutoksia.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## 6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### Mitä Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 sisältää

- Vaikuttavat aineet COVID-19-mRNA-rokotteessa (nukleosidimuokattu) ovat totsinaamiraani ja famtotsinaamiraani.
  - Kerta-annosinjektiopullo sisältää yhden 0,3 ml:n annoksen, jossa kussakin on 15 mikrogrammaa totsinaamiraania (Original) ja 15 mikrogrammaa famtotsinaamiraania (Omicron BA.4-5).
  - Moniannosinjektiopullo sisältää kuusi 0,3 ml:n annosta, jossa kussakin on 15 mikrogrammaa totsinaamiraania (Original) ja 15 mikrogrammaa famtotsinaamiraania (Omicron BA.4-5).
- Muut aineet ovat:
  - ((4-hydroksibutyryyli)atsanediyyli)di(heksaani-6,1-diyyli)di(2-heksyyliidekanoaatti) (ALC-0315)
  - 2-[(polyetyleeniglykoli)-2000]-N,N-ditetradekyyliasetamidi (ALC-0159)
  - 1,2-distearoyyli-sn-glysero-3-fosfokoliini (DSPC)
  - Kolesteroli
  - Trometamoli
  - Trometamolihydrokloridi
  - Sakkarosi
  - Injektionesteisiin käytettävä vesi

### Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Rokote on valkoinen tai vaalea dispersio (pH: 6,9–7,9), joka toimitetaan joko:

- yhden annoksen kerta-annosinjektiopullossa, joka on 2 ml:n läpinäkyvä injektiopullo (tyypin I lasia). Injektiopullossa on kumitulppa ja harmaa napsautuskorkki sekä alumiinitiiviste; tai
- kuuden annoksen moniannosinjektiopullossa, joka on 2 ml:n läpinäkyvä injektiopullo (tyypin I lasia). Injektiopullossa on kumitulppa ja harmaa napsautuskorkki sekä alumiinitiiviste.

Kerta-annosinjektiopullon pakkauskoko: 10 injektiopulloa

Moniannosinjektiopullon pakkauskoot: 10 injektiopulloa tai 195 injektiopulloa

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### Myyntiluvan haltija

BioNTech Manufacturing GmbH

An der Goldgrube 12

55131 Mainz

Saksa

Puhelin: +49 6131 9084-0

Faksi: +49 6131 9084-2121

service@biontech.de

### Valmistajat

BioNTech Manufacturing GmbH

Kupferbergterrasse 17 - 19

55116 Mainz

Saksa

Pfizer Manufacturing Belgium NV  
Rijksweg 12  
Puurs-Sint-Amands, 2870  
Belgia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

- **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

**Tämä pakkauseloste on tarkistettu viimeksi**

Skannaa koodi mobiililaitteella, jotta saat pakkauselosteen eri kielillä.



URL: [www.comirnatyglobal.com](http://www.comirnatyglobal.com)

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla:  
<http://www.ema.europa.eu>

## Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 on annettava lihakseen yksittäisenä 0,3 ml:n annoksena aikaisemmasta COVID-19-rokotusstatuksesta riippumatta.

Jos henkilö on aikaisemmin rokotettu COVID-19-rokotteella, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 on annettava vähintään 3 kuukautta viimeisimmän COVID-19-rokoteannoksen jälkeen.

Vaikeasti immuunipuutteisille henkilöille voidaan antaa lisäannoksia.

### Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyuden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

### Käsittelyohjeet ennen käyttöä

Terveydenhuollon ammattilaisen on valmistettava Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 aseptisellä tekniikalla, jotta valmistetun dispersion steriiliys voidaan varmistaa.

- **Tarkista**, että injektiopullossa on **muovinen harmaa korkki** ja että valmisteen nimi on **Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 mikrogrammaa)/annos injektioneeste, dispersio** (12 vuotta täyttäneet ja sitä vanhemmat).
- Jos injektiopullossa on toisen valmisteen nimi etiketissä, katso kyseisen valmistemuodon valmisteyhteenvettoa.
- Jos injektiopullo säilytetään pakastettuna, sisältö on sulatettava ennen käyttöä. Pakastetut injektiopullot on siirrettävä sulamaan tilaan, jonka lämpötila on 2–8 °C. Injektiopullojen on oltava kokonaan sulaneita ennen käyttöä.
  - Kerta-annosinjektiopullot: 10 kerta-annosinjektiopullon sisältävän pakkauksen sulamiseen voi kulua 2 tuntia.
  - Moniannosinjektiopullot: 10 moniannosinjektiopullon sisältävän pakkauksen sulamiseen voi kulua 6 tuntia.
- Kun injektiopullot siirretään säilytykseen lämpötilaan 2–8 °C, pahvikotelon viimeinen käyttöpäivä on päivitettävä.
- Avaamattomat injektiopullot voidaan **säilyttää enintään 10 viikon ajan lämpötilassa 2–8 °C**, jos pakkaukseen painettu viimeinen käyttöpäivämäärä (EXP) ei ylity.
- Yksittäisiä pakastettuja injektiopulloja voi vaihtoehtoisesti sulattaa 30 minuutin ajan enintään 30 °C:n lämpötilassa.
- Ennen käyttöä avaamatonta injektiopullon voidaan säilyttää korkeintaan 12 tuntia enintään 30 °C:n lämpötilassa. Sulatettuja injektiopulloja voi käsitellä huoneenvalossa.

### 0,3 ml:n annosten valmisteleminen

- Sekoita kääntelemällä varovasti ylösalaisin 10 kertaa ennen käyttöä. Ei saa ravistaa.
- Ennen sekoitusta sulatettu dispersio voi sisältää valkoisia tai vaaleita läpinäkymättömiä hajanaisia hiukkasia.
- Sekoittamisen jälkeen rokotteen pitäisi olla vaaleaa dispersiota, jossa ei näy hiukkasia. Älä käytä rokotetta, jos siinä näkyy hiukkasia tai värimuutoksia.
- Tarkista, onko kyseessä kerta- vai moniannosinjektiopullo, ja noudata soveltuvia alla olevia ohjeita:
  - Kerta-annosinjektiopullot
    - Vedä yksi 0,3 ml:n annos rokotetta.
    - Hävitä injektiopullo ja mahdollinen yli jäänyt määrä.
  - Moniannosinjektiopullot
    - Yksi moniannosinjektiopullo sisältää kuusi 0,3 ml:n annosta.
    - Puhdista injektiopullon tulppa kertakäyttöisellä antiseptisellä vanulapulla noudattaen aseptistä tekniikkaa.
    - Vedä ruiskuun 0,3 ml Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -valmistetta.

Jotta yhdestä injektiopullosta saataisiin vedettyä kuusi annosta, on käytettävä **pienen kuolleiden tilavuuden ruiskuja ja/tai neuloja**. Ruisku- ja neulayhdistelmän kuollut tilavuus ei saa olla yli

35 mikrolitraa. Jos käytetään vakioruiskuja ja -neuloja, liuosta ei ehkä ole riittävästi, jotta yhdestä injektiopullosta voitaisiin vetää kuudes annos.

- Jokaisessa annoksessa on oltava 0,3 ml rokotetta.
- Jos injektiopullossa jäljellä olevasta määrästä ei voida saada täyttä 0,3 ml:n annosta, hävitä injektiopullo ja mahdollinen yli jäänyt määrä.
- Kirjaa asianomainen päivämäärä/kellonaika injektiopulloon. Hävitä käyttämätön rokote 12 tunnin sisällä ensimmäisen annoksen ottamisesta.

### **Hävittäminen**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle**

### **Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogrammaa)/annos injektiokonsentraatti, dispersiota varten 5–11-vuotiaat lapset COVID-19-mRNA-rokote totsinameraani/famtotsinameraani**

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista lapsesi mahdollisesti saamista haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin lapsesi saa tämän rokotteen, sillä se sisältää lapsellesi tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lapsesi lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset lapsellasi haittavaikutuksia, kerro niistä lapsesi lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

**Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin lapsesi saa Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -valmistetta
3. Miten Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -valmistetta annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 on ja mihin sitä käytetään**

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 on rokote, jota käytetään ehkäisemään SARS-CoV-2-viruksen aiheuttamaa COVID-19-tautia. Sitä annetaan 5–11-vuotiaille lapsille.

Rokote saa immuunijärjestelmän (elimistön luontaisen puolustuksen) tuottamaan vasta-aineita ja verisoluja, jotka taistelevat virusta vastaan ja siten suojaavat COVID-19:ltä.

Koska Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 ei sisällä virusta immunitetin tuottamiseen, lapsesi ei voi saada siitä COVID-19-tautia.

Tätä rokotetta on käytettävä virallisten suositusten mukaisesti.

#### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin lapsesi saa Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -valmistetta**

**Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -valmistetta ei saa antaa**

- jos lapsesi on allerginen vaikuttavalle aineelle tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

**Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele lapsesi lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin lapsesi saa rokotteen, jos

- lapsellasi on joskus ollut vaikea allerginen reaktio tai hengitysvaikeuksia muiden rokotteiden pistämisen jälkeen tai kun hän aiemmin sai tämän rokotteen

- rokotuksen saaminen hermostuttaa lastasi tai hän on joskus pyörtynyt neulanpiston jälkeen
- lapsellasi on vaikea sairaus tai infektio ja korkea kuume. Lapsesi voi kuitenkin saada rokotteen, jos hänellä on lievä kuume tai ylähengitysteiden infektio, kuten nuhakuume
- lapsellasi on verenvuoto-ongelma, hän saa helposti mustelmia tai käyttää lääkettä veren hyytymisen estämiseen
- lapsellasi on heikentynyt immuunijärjestelmä sairauden, kuten HIV-infektion, vuoksi, tai lääkitys, kuten kortikosteroidilääkitys, joka vaikuttaa immuunijärjestelmään.

Comirnaty-rokotteen antamisen jälkeen sydänlihastulehduksen ja sydänpussitulehduksen (sydämen ulkoisen kalvon tulehdus) riski on suurentunut (ks. kohta 4). Nämä sairaudet voivat kehittyä jo muutaman päivän kuluessa rokotuksesta, ja ne ovat esiintyneet pääasiassa 14 päivän kuluessa. Niitä on havaittu useimmiten toisen rokotuksen jälkeen ja yleisimmin nuorilla miehillä.

Sydänlihastulehduksen ja sydänpussitulehduksen riski vaikuttaa olevan pienempi 5–11-vuotiailla kuin 12–17-vuotiailla. Useimmat sydänlihastulehduksen tai sydänpussitulehduksen saaneet potilaat toipuvat. Joissakin tapauksissa tarvittiin tehohoitoa, ja kuolemaan johtaneita tapauksia on todettu. Rokotuksen jälkeen on tarkkailtava sydänlihastulehduksen ja sydänpussitulehduksen oireita, kuten hengenahdistusta, sydämentykytystä ja rintakipua, ja hakeuduttava välittömästi lääkäriin, jos niitä ilmenee.

Kuten mikään rokote, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -valmistekaan ei ehkä täysin suojaa kaikkia, jotka rokotuksen saavat, eikä sitä tiedetä, kuinka pitkään lapsesi suoja kestää.

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -valmisteen teho saattaa olla tavallista heikompi immuunipuutteisilla henkilöillä. Jos lapsesi on immuunipuutteinen, hän saattaa saada lisää Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -annoksia. Tällöin lapsesi on syytä noudattaa jatkossakin varotoimenpiteitä COVID-19-tartunnan ehkäisemiseksi. Lisäksi henkilöt, joiden kanssa lapsesi on läheisessä kanssakäymisessä, tulee rokottaa asianmukaisesti. Keskustele lapsesi lääkärin kanssa asianmukaisista yksilöllisistä suosituksista.

### **Lapset**

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogrammaa)/annos injektiokonsentraattia, dispersiota varten, ei suositella alle 5 vuoden ikäisille lapsille.

Valmisteesta on olemassa pediatria-annosmuotoja, jotka on tarkoitettu 6 kuukauden – 4 vuoden ikäisille lapsille ja imeväisille. Katso lisätietoja muiden annosmuotojen pakkausselosteesta.

Rokotetta ei suositella alle 6 kuukauden ikäisille imeväisille.

### **Muut lääkevalmisteet ja Comirnaty Original/Omicron BA.4-5**

Kerro lapsesi lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos lapsesi käyttää parhaillaan, on äskettäin käyttänyt tai saattaa käyttää muita lääkkeitä tai on äskettäin saanut jonkin toisen rokotteen.

### **Raskaus ja imetys**

Jos lapsesi on raskaana, kerro siitä lapsesi lääkärille, sairaanhoitajalle tai apteekkihenkilökunnalle ennen tämän rokotteen käyttöä lapsellesi.

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -valmisteen käytöstä raskauden aikana ei ole vielä tietoja. Suuri määrä havainnointitietoa naisista, jotka saivat ensimmäisen hyväksytyt Comirnaty-rokotteen raskauden toisella tai kolmannella raskauskolmanneksella, ei kuitenkaan ole osoittanut negatiivisia vaikutuksia raskauteen tai vastasyntyneeseen. Vaikka tiedot raskauksista tai vastasyntyneistä ensimmäisen kolmanneksen aikana saadun rokotuksen jälkeen ovat niukkoja, keskenmenoriski ei ole muuttunut. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -valmistetta voidaan käyttää raskauden aikana.

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -valmisteen käytöstä imetyksen aikana ei ole vielä tietoja. Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia vaikutuksia ei kuitenkaan ole odotettavissa. Tiedot ensimmäisen hyväksytyt Comirnaty-rokotteen saamisen jälkeen imettäneistä naisista eivät ole

osoittaneet haittavaikutusten riskiä imetetyillä vastasyntyneillä/imeväisillä. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -valmistetta voidaan käyttää imetyksen aikana.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Jotkin kohdassa 4 (Mahdolliset haittavaikutukset) mainituista rokotuksen vaikutuksista voivat väliaikaisesti vaikuttaa lapsesi koneidenkäyttökykyyn tai esimerkiksi kykyyn pyöräillä. Odota, kunnes vaikutukset ovat lakanneet, ennen kuin lapsesi palaa toimiin, jotka vaativat valppautta.

### **3. Miten Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -valmistetta annetaan**

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 annetaan 0,2 ml:n injektiona lapsesi olkavarren lihakseen.

Lapsesi saa yhden injektion riippumatta siitä, onko hän saanut COVID-19-rokotteen aikaisemmin.

Jos lapsesi on rokotettu aikaisemmin COVID-19-rokotteella, hänen ei pidä saada Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -annosta ennen kuin viimeisimmästä annoksesta on kulunut vähintään 3 kuukautta.

Jos lapsesi on immuunipuutteinen, hän voi saada lisää Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -annoksia.

Jos sinulla on kysymyksiä Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -valmisteesta, käänny lapsesi lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

### **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki rokotteet, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -rokote voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

**Hyvin yleiset haittavaikutukset:** voi ilmetä useammalla kuin yhdellä henkilöllä 10 henkilöstä

- pistoskohta: kipu, turvotus
- väsymys, päänsärky
- lihaskipu, nivelsärky
- vilunväristykset, kuume
- ripuli

**Yleiset haittavaikutukset:** voi ilmetä enintään yhdellä henkilöllä 10 henkilöstä

- pahoinvointi, oksentelu
- pistoskohdan punoitus (5–11-vuotiailla hyvin yleinen)
- suurentuneet imusolmukkeet (esiintyy useammin tehosteannoksen jälkeen)

**Melko harvinaiset haittavaikutukset:** voi ilmetä enintään yhdellä henkilöllä 100 henkilöstä

- huonovointisuus, voimattomuus tai energian puute / uneliaisuus
- käsivarsikipu
- unettomuus
- pistämiskohdan kutina
- allergiset reaktiot, kuten ihottuma tai kutina
- voimattomuus tai energian puute / uneliaisuus
- ruokahalun heikentyminen
- heitehuimaus
- liikahikoilu, yöhikoilu

**Harvinaiset haittavaikutukset:** voi ilmetä enintään yhdellä henkilöllä 1 000 henkilöstä

- ohimenevä yksipuolinen kasvojen roikkuminen
- allergiset reaktiot, kuten nokkosihottuma tai kasvojen turvotus

**Hyvin harvinaiset haittavaikutukset:** voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10 000 henkilöstä

- sydänlihastulehdus (myokardiitti) tai sydänpussitulehdus (perikardiitti), jotka voivat aiheuttaa hengenahdistusta, sydämentykytystä tai rintakipua

**Tuntematon:** koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin

- vaikea allerginen reaktio
- rokotetun raajan voimakas turvotus
- kasvojen turvotus (kasvojen turvotusta saattaa esiintyä potilailla, joille on aiemmin annettu ihonalaisia täyteaineinjektioita kasvoihin)
- ihoreaktio, joka aiheuttaa iholle punaisia täpliä tai läiskiä, joiden muoto saattaa muistuttaa maalitaulua (tummanpunainen keskiosa, jota ympäröivät vaaleammat punertavat renkaat) (erythema multiforme)
- epätavalliset tuntemukset iholla, kuten pistely tai kihelmöinti (parestesia)
- tuntoaistin heikentyminen etenkin iholla (hypestesia)

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset lapsellasi haittavaikutuksia, kerro niistä lapsesi lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Sisällytä ilmoitukseen eränumero, jos tiedät sen. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## **5. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -valmisteen säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Seuraavat tiedot säilytyksestä, viimeisestä käyttöpäivästä, käytöstä ja käsittelystä on tarkoitettu terveydenhuollon ammattilaisille.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän ”EXP” jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä pakastettuna lämpötilassa  $-90...-60$  °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Rokote vastaanotetaan pakastettuna lämpötilassa  $-90...-60$  °C. Pakastettua rokotetta voi säilyttää vastaanottamisen jälkeen joko lämpötilassa  $-90...-60$  °C tai  $2-8$  °C.

Kun rokotetta säilytetään pakastettuna lämpötilassa  $-90...-60$  °C, 10 rokotteen pakkaus voidaan sulattaa lämpötilassa  $2-8$  °C neljässä tunnissa tai yksittäiset injektiopullot voidaan sulattaa huoneenlämmössä (enintään  $30$  °C) 30 minuutin ajan.

Kun avaamaton injektiopullo on poistettu pakastimesta, sitä voidaan säilyttää ja kuljettaa jääkaapissa lämpötilassa  $2-8$  °C enintään 10 viikon ajan, jos pakkaukseen painettu viimeinen käyttöpäivämäärä (EXP) ei ylitä. Ulkopakkaukseen on merkittävä uusi hävityspäivämäärä lämpötilassa  $2-8$  °C. Kun rokotte on sulatettu, sitä ei saa pakastaa uudelleen.

Ennen käyttöä avaamattomia injektiopulloja voi säilyttää enintään 12 tuntia lämpötilassa  $8-30$  °C.

Sulatettuja injektiopulloja voi käsitellä huoneenvalossa.

Laimennuksen jälkeen rokotetta on kuljetettava lämpötilassa  $2-30$  °C, ja se on käytettävä 12 tunnin sisällä, mukaan lukien enintään 6 tunnin pituinen kuljetusaika. Käyttämättömät rokotteet on hävitettävä.



Tätä rokotetta ei saa käyttää, jos laimennetussa liuoksessa näkyy hiukkasia tai värimuutoksia.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## 6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### Mitä Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 sisältää

- Vaikuttavat aineet COVID-19-mRNA-rokotteessa (nukleosidimuokattu) ovat totsinaamiraani ja famtotsinaamiraani. Laimennuksen jälkeen injektiopullo sisältää kymmenen 0,2 ml:n annosta, jossa kussakin on 5 mikrogrammaa totsinaamiraania (Original) ja 5 mikrogrammaa famtotsinaamiraania (Omicron BA.4-5) annosta kohti.
- Muut aineet ovat:
  - ((4-hydroksibutyryyli)atsanediyyli)di(heksaani-6,1-diyyli)di(2-heksyyliidekanoaatti) (ALC-0315)
  - 2-[(polyetyleeniglykoli)-2000]-N,N-ditetradekyyliasetamidi (ALC-0159)
  - 1,2-distearoyyli-sn-glysero-3-fosfokoliini (DSPC)
  - Kolesteroli
  - Trometamoli
  - Trometamolihydrokloridi
  - Sakkarosi
  - Injektionesteisiin käytettävä vesi

### Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Rokote on valkoinen tai vaalea dispersio (pH: 6,9–7,9) kymmenen annoksen moniannosinjektiopullossa, joka on 2 ml:n läpinäkyvä injektiopullo (tyypin I lasia). Injektiopullossa on kumitulppa ja oranssi napsautuskorkki sekä alumiinitiiviste.

Pakkauskoot: 10 injektiopulloa tai 195 injektiopulloa

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### Myyntiluvan haltija

BioNTech Manufacturing GmbH  
An der Goldgrube 12  
55131 Mainz  
Saksa  
Puhelin: +49 6131 9084-0  
Faksi: +49 6131 9084-2121  
service@biontech.de

### Valmistajat

BioNTech Manufacturing GmbH  
Kupferbergterrasse 17 - 19  
55116 Mainz  
Saksa

Pfizer Manufacturing Belgium NV  
Rijksweg 12  
Puurs-Sint-Amands, 2870  
Belgia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

- **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

### Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Skannaa koodi mobiililaitteella, jotta saat pakkausselosteen eri kielillä.



URL: [www.comirnatyglobal.com](http://www.comirnatyglobal.com)

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla:  
<http://www.ema.europa.eu>.

### Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 on annettava lihakseen laimentamisen jälkeen yksittäisenä 0,2 ml:n annoksena aikaisemmasta COVID-19-rokotusstatuksesta riippumatta.

Jos henkilö on aikaisemmin rokotettu COVID-19-rokotteella, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 on annettava vähintään 3 kuukautta viimeisimmän COVID-19-rokoteannoksen jälkeen.

Vaikeasti immuunipuutteisille henkilöille voidaan antaa lisäannoksia.

## Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyuden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

## Käsittelyohjeet ennen käyttöä

Terveydenhuollon ammattilaisen on valmistettava Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 aseptisellä tekniikalla, jotta valmistetun dispersion steriiliys voidaan varmistaa.

- Tarkista, että injektiopullossa on **muovinen oranssi korkki** ja valmisteen **nimi on Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogrammaa)/annos injektiokonsentraatti, dispersiota varten** (5–11-vuotiaat lapset).
- Jos injektiopullossa on toisen valmisteen nimi etiketissä, katso kyseisen lääkemuodon valmisteyhteenvetoa.
- Jos injektiopullo säilytetään pakastettuna, se on sulatettava ennen käyttöä. Pakastetut injektiopullot on siirrettävä sulamaan tilaan, jonka lämpötila on 2–8 °C; 10 injektiopullon pakkauksen sulamiseen voi kuluja 4 tuntia. Varmista ennen käyttöä, että injektiopullot ovat täysin sulaneita.
- Kun siirrät injektiopullot säilytykseen lämpötilaan 2-8 °C, päivitä kotelossa oleva viimeinen käyttöpäivämäärä.
- Avaamattomia injektiopulloja voi **säilyttää 10 viikkoa lämpötilassa 2-8 °C**, jos pakkaukseen painettu viimeinen käyttöpäivämäärä (EXP) ei ylitä.
- Yksittäisiä pakastettuja injektiopulloja voi vaihtoehtoisesti sulattaa 30 minuutin ajan enintään 30 °C:n lämpötilassa.
- Ennen käyttöä avaamatonta injektiopulloa voidaan säilyttää korkeintaan 12 tuntia enintään 30 °C:n lämpötilassa. Sulatettuja injektiopulloja voi käsitellä huoneenvalossa.

## Laimennus

- Anna sulatetun injektiopullon lämmentä huoneenlämpöiseksi, ja kääntele sitä varovasti 10 kertaa ennen laimentamista. Ei saa ravistaa.
- Ennen laimennusta sulatettu dispersio voi sisältää valkoisia tai vaaleita läpinäkymättömiä hajanaisia hiukkasia.
- Sulatettu rokote on laimennettava alkuperäisessä injektiopullossa **1,3 ml:lla natriumkloridia 9 mg/ml (0,9 %) -injektionesteellä, liuosta varten**, käyttämällä 21 gaugen tai ohuempaa neulaa ja aseptisiä tekniikoita.
- Injektiopullon paine on tasattava, ennen kuin neula poistetaan injektiopullosta, vetämällä 1,3 ml ilmaa tyhjiin laimennusruiskuun.
- Laimennettua dispersiota on käännettävä varovasti ylösalaisin 10 kertaa. Ei saa ravistaa.
- Laimennetun rokotteen pitäisi olla valkoista tai vaaleaa dispersiota, jossa ei näy hiukkasia. Älä käytä laimennettua rokotetta, jos siinä näkyy hiukkasia tai värimuutoksia.
- Laimennettua rokotetta sisältäviin injektiopulloihin on merkittävä asianmukainen **hävityspäivämäärä ja -kellonaika**.
- **Laimennuksen jälkeen** säilytä lämpötilassa 2-30 °C ja käytä **12 tunnin** kuluessa.
- Laimennettua dispersiota ei saa pakastaa eikä ravistaa. Jos laimennettua dispersiota säilytetään jääkaapissa, sen on annettava lämmentä huoneenlämpöiseksi ennen käyttöä.

## 0,2 ml:n annosten valmisteleminen

- Laimennuksen jälkeen injektiopullo sisältää 2,6 ml rokotetta, josta voidaan vetää kymmenen 0,2 ml:n annosta.
- Puhdista injektiopullon tulppa kertakäyttöisellä antiseptisellä vanulapulla noudattaen aseptistä tekniikkaa.
- Vedä ruiskuun 0,2 ml 5–11-vuotiaille lapsille tarkoitettua Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -valmistetta.  
Jotta yhdestä injektiopullosta saataisiin vedettyä kymmenen annosta, on **käytettävä pienen kuolleiden tilavuuden ruiskuja ja/tai neuloja**. Ruisku- ja neulayhdistelmän kuollut tilavuus ei saa olla yli 35 mikrolitraa. Jos käytetään vakioruiskuja ja -neuloja, liuosta ei ehkä ole riittävästi, jotta yhdestä injektiopullosta voitaisiin vetää kymmenen annos.
- Jokaisessa annoksessa on oltava 0,2 ml rokotetta.

- Jos injektiopullossa jäljellä olevasta määrästä ei voida saada täyttä 0,2 ml:n annosta, hävitä injektiopullo ja mahdollinen yli jäänyt määrä.
- Hävitä käyttämätön rokote 12 tunnin sisällä laimennuksesta.

**Hävittäminen**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle**

### **Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogrammaa)/annos injektioneste, dispersio 5–11-vuotiaat lapset COVID-19-mRNA-rokote totsinameraani/famtotsinameraani**

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista lapsesi mahdollisesti saamista haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

#### **Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin lapsesi saa tämän rokotteen, sillä se sisältää lapsellesi tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lapsesi lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset lapsellasi haittavaikutuksia, kerro niistä lapsesi lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

#### **Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin lapsesi saa Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -valmistetta
3. Miten Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -valmistetta annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 on ja mihin sitä käytetään**

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 on rokote, jota käytetään ehkäisemään SARS-CoV-2-viruksen aiheuttamaa COVID-19-tautia. Sitä annetaan 5-11-vuotiaille lapsille.

Rokote saa immuunijärjestelmän (elimistön luontaisen puolustuksen) tuottamaan vasta-aineita ja verisoluja, jotka taistelevat virusta vastaan ja siten suojaavat COVID-19:ltä.

Koska Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 ei sisällä virusta immunitetin tuottamiseen, lapsesi ei voi saada siitä COVID-19-tautia.

Tätä rokotetta on käytettävä virallisten suositusten mukaisesti.

#### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin lapsesi saa Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -valmistetta**

##### **Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -valmistetta ei saa antaa**

- jos lapsesi on allerginen vaikuttavalle aineelle tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

##### **Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele lapsesi lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin lapsesi saa rokotteen, jos

- lapsellasi on joskus ollut vaikea allerginen reaktio tai hengitysvaikeuksia muiden rokotteiden pistämisen jälkeen tai kun hän aiemmin sai tämän rokotteen

- rokotuksen saaminen hermostuttaa lastasi tai hän on joskus pyörtynyt neulanpiston jälkeen
- lapsellasi on vaikea sairaus tai infektio ja korkea kuume. Lapsesi voi kuitenkin saada rokotteen, jos hänellä on lievä kuume tai ylähengitysteiden infektio, kuten nuhakuume.
- lapsellasi on verenvuoto-ongelma, hän saa helposti mustelmia tai hän käyttää lääkettä veren hyytymisen estämiseen
- lapsellasi on heikentynyt immuunijärjestelmä sairauden, kuten HIV-infektion, vuoksi, tai lapsellasi on lääkitys, kuten kortikosteroidilääkitys, joka vaikuttaa immuunijärjestelmään.

Comirnaty-rokotteen antamisen jälkeen sydänlihastulehduksen ja sydänpussitulehduksen (sydämen ulkoisen kalvon tulehdus) riski on suurentunut (ks. kohta 4). Nämä sairaudet voivat kehittyä jo muutaman päivän kuluessa rokotuksesta, ja ne ovat esiintyneet pääasiassa 14 päivän kuluessa. Niitä on havaittu useimmiten toisen rokotuksen jälkeen ja yleisimmin nuorilla miehillä.

Sydänlihastulehduksen ja sydänpussitulehduksen riski vaikuttaa olevan pienempi 5–11-vuotiailla kuin 12–17-vuotiailla. Useimmat sydänlihastulehduksen tai sydänpussitulehduksen saaneet potilaat toipuvat. Joissakin tapauksissa tarvittiin tehohoitoa, ja kuolemaan johtaneita tapauksia on todettu. Rokotuksen jälkeen on tarkkailtava sydänlihastulehduksen ja sydänpussitulehduksen oireita, kuten hengenahdistusta, sydämentykytystä ja rintakipua, ja hakeuduttava välittömästi lääkäriin, jos niitä ilmenee.

Kuten mikään rokote, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -valmistekaan ei ehkä täysin suojaa kaikkia, jotka rokotuksen saavat, eikä sitä tiedetä, kuinka pitkään lapsesi suoja kestää.

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -rokotteen teho voi olla heikompi immuunipuutteisilla henkilöillä. Jos lapsesi on immuunipuutteinen, hän saattaa saada lisää Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -annoksia. Tällöin lapsesi on syytä noudattaa jatkossakin varotoimenpiteitä COVID-19-tartunnan ehkäisemiseksi. Lisäksi henkilöt, joiden kanssa lapsesi on läheisessä kanssakäymisessä, tulee rokottaa asianmukaisesti. Keskustele lapsesi lääkärin kanssa asianmukaisista yksilöllisistä suosituksista.

### **Lapset**

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogrammaa)/annos injektioneste, dispersio -valmistetta ei suositella alle 5-vuotiaille lapsille.

Valmisteesta on olemassa pediatria annosmuotoja, jotka on tarkoitettu 6 kuukauden – 4 vuoden ikäisille lapsille ja imeväisille. Katso lisätietoja muiden annosmuotojen pakkausselosteesta.

Rokotetta ei suositella alle 6 kuukauden ikäisille imeväisille.

### **Muut lääkevalmisteet ja Comirnaty Original/Omicron BA.4-5**

Kerro lapsesi lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos lapsesi parhaillaan käyttää, on äskettäin käyttänyt tai saattaa käyttää muita lääkkeitä tai on äskettäin saanut jonkin toisen rokotteen.

### **Raskaus ja imetys**

Jos lapsesi on raskaana, kerro siitä lapsesi lääkärille, sairaanhoitajalle tai apteekkihenkilökunnalle ennen tämän rokotteen käyttöä lapsellesi.

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -valmisteen käytöstä raskauden aikana ei ole vielä tietoja. Suuri määrä tietoja raskaana olevista naisista, jotka saivat ensimmäisen hyväksytyyn Comirnaty-rokotteen toisen tai kolmannen raskauskolmanneksen aikana, ei kuitenkaan viittaa raskauteen tai vastasyntyneeseen kohdistuviin haittavaikutuksiin. Vaikka tiedot ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana saadun rokotteen vaikutuksista raskauteen ja vastasyntyneeseen ovat rajallisia, keskenmenon riskissä ei ole havaittu muutoksia. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -valmistetta voidaan käyttää raskauden aikana.

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -valmisteen käytöstä imetyksen aikana ei ole vielä tietoja. Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia vaikutuksia ei kuitenkaan ole odotettavissa. Tiedot ensimmäisen hyväksytyyn Comirnaty-rokotteen saamisen jälkeen imettäneistä naisista eivät ole

osoittaneet haittavaikutusten riskiä imetetyillä vastasyntyneillä/imeväisillä. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -valmistetta voidaan käyttää imetyksen aikana.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Jotkin kohdassa 4 (Mahdolliset haittavaikutukset) mainituista rokotuksen vaikutuksista voivat väliaikaisesti vaikuttaa lapsesi ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn tai esimerkiksi kykyyn pyöräillä. Odota, kunnes vaikutukset ovat lakanneet, ennen kuin lapsesi palaa toimiin, jotka vaativat valppautta.

### **3. Miten Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -valmistetta annetaan**

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 annetaan 0,3 ml:n injektiona lapsesi olkavarren lihakseen.

Lapsesi saa yhden injektion riippumatta siitä, onko hän saanut COVID-19-rokotteen aikaisemmin.

Jos lapsesi on rokotettu aikaisemmin COVID-19-rokotteella, hänen ei pidä saada Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -annosta ennen kuin viimeisimmästä annoksesta on kulunut vähintään 3 kuukautta.

Jos lapsesi on immuunipuutteinen, hän voi saada lisää Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -annoksia.

Jos sinulla on kysymyksiä Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -valmisteesta, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

### **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki rokotteet, tämäkin rokote voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

**Hyvin yleiset haittavaikutukset:** voi ilmetä useammalla kuin yhdellä henkilöllä 10 henkilöstä

- pistoskohta: kipu, turvotus
- väsymys, päänsärky
- lihaskipu, nivelsärky
- vilunväristykset, kuume
- ripuli

**Yleiset haittavaikutukset:** voi ilmetä enintään yhdellä henkilöllä 10 henkilöstä

- pahoinvointi, oksentelu
- pistoskohdan punoitus ("hyvin yleinen" 5–11-vuotiailla)
- suurentuneet imusolmukkeet (esiintyy useammin tehosteannoksen jälkeen)

**Melko harvinaiset haittavaikutukset:** voi ilmetä enintään yhdellä henkilöllä 100 henkilöstä

- huonovointisuus, voimattomuus tai energian puute / uneliaisuus
- 
- käsivarsikipu
- unettomuus
- pistämiskohdan kutina
- allergiset reaktiot, kuten ihottuma tai kutina
- ruokahalun heikentyminen
- heitehuimaus
- liikahikoilu, yöhikoilu

**Harvinaiset haittavaikutukset:** voi ilmetä enintään yhdellä henkilöllä 1 000 henkilöstä

- ohimenevä yksipuolinen kasvojen roikkuminen
- allergiset reaktiot, kuten nokkosihottuma tai kasvojen turvotus

**Hyvin harvinaiset haittavaikutukset:** voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10 000 henkilöstä

- sydänlihastulehdus (myokardiitti) tai sydänpussitulehdus (perikardiitti), jotka voivat aiheuttaa hengenahdistusta, sydämentykytystä tai rintakipua

**Tuntematon:** koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin

- vaikea allerginen reaktio
- rokotetun raajan voimakas turvotus
- kasvojen turvotus (kasvojen turvotusta saattaa esiintyä potilailla, joille on aiemmin annettu ihonalaisia täyteaineinjektioita kasvoihin)
- ihoreaktio, joka aiheuttaa iholle punaisia täpliä tai läiskiä, joiden muoto saattaa muistuttaa maalitaulua (tummanpunainen keskiosa, jota ympäröivät vaaleammat punertavat renkaat) (erythema multiforme)
- epätavalliset tuntemukset iholla, kuten pistely tai kihelmöinti (parestesia)
- tuntoaistin heikentyminen etenkin iholla (hypestesia)

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset lapsellasi haittavaikutuksia, kerro niistä lapsesi lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Sisällytä ilmoitukseen eränumero, jos tiedät sen. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## **5. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -valmisteen säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Seuraavat tiedot säilytyksestä, viimeisestä käyttöpäivästä, käytöstä ja käsittelystä on tarkoitettu terveydenhuollon ammattilaisille.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän ”EXP” jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä pakastettuna lämpötilassa  $-90...-60$  °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Rokote vastaanotetaan pakastettuna lämpötilassa  $-90...-60$  °C. Pakastettua rokotetta voi säilyttää vastaanottamisen jälkeen joko lämpötilassa  $-90...-60$  °C tai  $2-8$  °C.

Kerta-annosinjektiopullot: Kun rokotetta säilytetään pakastettuna lämpötilassa  $-90...-60$  °C, 10 kerta-annosinjektiopulloa sisältävä rokotepakkaus voidaan sulattaa lämpötilassa  $2-8$  °C kahdessa tunnissa tai yksittäiset injektiopullot voidaan sulattaa huoneenlämmössä (enintään  $30$  °C) 30 minuutissa.

Moniannosinjektiopullot: Kun rokotetta säilytetään pakastettuna lämpötilassa  $-90...-60$  °C, 10 rokotteen pakkaus voidaan sulattaa lämpötilassa  $2-8$  °C kuudessa tunnissa tai yksittäiset injektiopullot voidaan sulattaa huoneenlämmössä (enintään  $30$  °C) 30 minuutissa.

Sulatetut injektiopullot: Kun avaamaton injektiopullo on poistettu pakastimesta, sitä voidaan säilyttää ja kuljettaa jääkaapissa lämpötilassa  $2-8$  °C enintään 10 viikon pituisen jakson ajan, jos pakkaukseen painettu viimeinen käyttöpäivämäärä (EXP) ei ylity. Ulkopakkaukseen on merkittävä uusi hävityspäivämäärä lämpötilassa  $2-8$  °C. Kun rokotetta on sulatettu, sitä ei saa pakastaa uudelleen.

Ennen käyttöä avaamattomia injektiopulloja voi säilyttää enintään 12 tuntia lämpötilassa  $8-30$  °C.

Sulatettuja injektiopulloja voi käsitellä huoneenvalossa.



Avatut injektiopullot: Ensimmäisen annoksen ottamisen jälkeen rokotetta on säilytettävä lämpötilassa 2–30 °C, ja se on käytettävä 12 tunnin sisällä, mukaan lukien enintään 6 tunnin pituinen kuljetusaika. Käyttämättömät rokotteet on hävitettävä.

Tätä rokotetta ei saa käyttää, jos liuoksessa näkyy hiukkasia tai värimuutoksia.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## 6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### Mitä Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 sisältää

- Vaikuttavat aineet COVID-19-mRNA-rokotteessa (nukleosidimuokattu) ovat totsinaamiraani ja famtotsinaamiraani.
  - Kerta-annosinjektiopullo sisältää yhden 0,3 ml:n annoksen, jossa kussakin on 5 mikrogrammaa totsinaamiraania (Original) ja 5 mikrogrammaa famtotsinaamiraania (Omicron BA.4-5).
  - Moniannosinjektiopullo sisältää kuusi 0,3 ml:n annosta, jossa kussakin on 5 mikrogrammaa totsinaamiraania (Original) ja 5 mikrogrammaa famtotsinaamiraania (Omicron BA.4-5).
- Muut aineet ovat:
  - ((4-hydroksibutyryyli)atsanediyyli)di(heksaani-6,1-diyyli)di(2-heksyyliidekanoaatti) (ALC-0315)
  - 2-[(polyetyleeniglykoli)-2000]-N,N-ditetradekyyliasetamidi (ALC-0159)
  - 1,2-distearoyyli-sn-glysero-3-fosfokoliini (DSPC)
  - Kolesteroli
  - Trometamoli
  - Trometamolihydrokloridi
  - Sakkarosi
  - Injektionesteisiin käytettävä vesi

### Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Rokote on väritön tai hieman opalisoiva dispersio (pH: 6,9–7,9), joka toimitetaan joko:

- yhden annoksen kerta-annosinjektiopullossa, joka on 2 ml:n läpinäkyvä injektiopullo (tyypin I lasia). Injektiopullossa on kumitulppa ja sininen napsautuskorkki sekä alumiinitiviste; tai
- kuuden annoksen moniannosinjektiopullossa, joka on 2 ml:n läpinäkyvä injektiopullo (tyypin I lasia). Injektiopullossa on kumitulppa ja sininen napsautuskorkki sekä alumiinitiviste.

Kerta-annosinjektiopullon pakkauskoko: 10 injektiopulloa

Moniannosinjektiopullon pakkauskoko: 10 injektiopulloa

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### Myyntiluvan haltija

BioNTech Manufacturing GmbH

An der Goldgrube 12

55131 Mainz

Saksa

Puhelin: +49 6131 9084-0

Faksi: +49 6131 9084-2121

service@biontech.de

### Valmistajat

BioNTech Manufacturing GmbH

Kupferbergterrasse 17 - 19

55116 Mainz

Saksa

Pfizer Manufacturing Belgium NV  
Rijksweg 12  
Puurs-Sint-Amands, 2870  
Belgia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

- **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

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**

Skannaa koodi mobiililaitteella, jotta saat pakkausselosteen eri kielillä.



URL: [www.comirnatyglobal.com](http://www.comirnatyglobal.com)

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla:  
<http://www.ema.europa.eu>.

---

## Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 on annettava lihakseen yksittäisenä 0,3 ml:n annoksena aikaisemmasta COVID-19-rokotusstatuksesta riippumatta.

Jos henkilö on aikaisemmin rokotettu COVID-19-rokotteella, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 on annettava vähintään 3 kuukautta viimeisimmän COVID-19-rokoteannoksen jälkeen.

Vaikeasti immuunipuutteisille henkilöille voidaan antaa lisäannoksia.

### Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

### Käsittelyohjeet ennen käyttöä

Terveydenhuollon ammattilaisen on valmistettava Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 aseptisellä tekniikalla, jotta valmistetun dispersion steriiliys voidaan varmistaa.

- **Tarkista**, että injektiopullossa on **muovinen sininen korkki** ja että valmisteen nimi on **Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogrammaa/annos injektioneeste, dispersio (5–11-vuotiaat lapset))**.
- Jos injektiopullossa on toisen valmisteen nimi etiketissä, katso kyseisen valmistemuodon valmisteyhteenvetoa.
- Jos injektiopullo säilytetään pakastettuna, sisältö on sulatettava ennen käyttöä. Pakastetut injektiopullot on siirrettävä sulamaan tilaan, jonka lämpötila on 2–8 °C. Injektiopullojen on oltava kokonaan sulaneita ennen käyttöä.
  - Kerta-annosinjektiopullot: 10 kerta-annosinjektiopulloa sisältävän pakkauksen sulamiseen voi kulua 2 tuntia.
  - Moniannosinjektiopullot: 10 moniannosinjektiopulloa sisältävän pakkauksen sulamiseen voi kulua 6 tuntia.
- Kun injektiopullot siirretään säilytykseen lämpötilaan 2–8 °C, pahvikotelon viimeinen käyttöpäivä on päivitettävä.
- Avaamattomat injektiopullot voidaan **säilyttää enintään 10 viikon ajan lämpötilassa 2–8 °C**, jos pakkaukseen painettu viimeinen käyttöpäivämäärä (EXP) ei ylitä.
- Yksittäisiä pakastettuja injektiopulloja voi vaihtoehtoisesti sulattaa 30 minuutin ajan enintään 30 °C:n lämpötilassa.
- Ennen käyttöä avaamatonta injektiopulloa voidaan säilyttää korkeintaan 12 tuntia enintään 30 °C:n lämpötilassa. Sulatettuja injektiopulloja voi käsitellä huoneenvalossa.

### 0,3 ml:n annosten valmisteleminen

- Sekoita kääntelemällä varovasti ylösalaisin 10 kertaa ennen käyttöä. Ei saa ravistaa.
- Ennen sekoitusta sulatettu dispersio voi sisältää valkoisia tai vaaleita läpinäkymättömiä hajanaisia hiukkasia.
- Sekoittamisen jälkeen rokotteen pitäisi olla väritöntä tai hieman opalisoivaa dispersiota, jossa ei näy hiukkasia. Älä käytä rokotetta, jos siinä näkyy hiukkasia tai värimuutoksia.
- Tarkista, onko kyseessä kerta- vai moniannosinjektiopullo, ja noudata soveltuvia alla olevia ohjeita:
  - Kerta-annosinjektiopullot
    - Vedä yksi 0,3 ml:n annos rokotetta.
    - Hävitä injektiopullo ja mahdollinen yli jäänyt määrä.
  - Moniannosinjektiopullot
    - Yksi moniannosinjektiopullo sisältää kuusi 0,3 ml:n annosta.
    - Puhdista injektiopullon tulppa kertakäyttöisellä antiseptisellä vanulapulla noudattaen aseptista tekniikkaa.

- Vedä ruiskuun 0,3 ml Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -valmistetta 5–11-vuotiaille lapsille.

Jotta yhdestä injektio­pullosta saataisiin vedettyä kuusi annosta, on käytettävä **pienen kuolleen tilavuuden ruisku­ja tai neuloja**. Ruisku- ja neulayhdistelmän kuollut tilavuus ei saa olla yli 35 mikrolitraa. Jos käytetään vakioruiskuja ja -neuloja, liuosta ei ehkä ole riittävästi, jotta yhdestä injektio­pullosta voitaisiin vetää kuudes annos.

- Jokaisessa annoksessa on oltava 0,3 ml rokotetta.
- Jos injektio­pullossa jäljellä olevasta määrästä ei voida saada täyttä 0,3 ml:n annosta, hävitä injektio­pullo ja mahdollinen yli jäänyt määrä.
- Kirjaa asianomainen päivämäärä/kellonaika injektio­pulloon. Hävitä käyttämätön rokote 12 tunnin sisällä ensimmäisen annoksen ottamisesta.

### **Hävittäminen**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

**Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mikrogrammaa)/annos injektiokonsentraatti, dispersiota varten**

**6 kuukauden – 4 vuoden ikäiset lapset ja imeväiset**

**COVID-19-mRNA-rokote**

Totsinameraani/famtotsinameraani

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista lapsesi mahdollisesti saamista haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin lapsesi saa tämän rokotteen, sillä se sisältää lapsellesi tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lapsesi lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset lapsellasi haittavaikutuksia, kerro niistä lapsesi lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

**Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin lapsesi saa Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -valmistetta
3. Miten Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -valmistetta annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### **1. Mitä Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 on ja mihin sitä käytetään**

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 on rokote, jota käytetään ehkäisemään SARS-CoV-2-viruksen aiheuttamaa COVID-19-tautia.

Se annetaan 6 kuukauden – 4 vuoden ikäisille lapsille ja imeväisille.

Rokote saa immuunijärjestelmän (elimistön luontaisen puolustuksen) tuottamaan vasta-aineita ja verisoluja, jotka taistelevat virusta vastaan ja siten suojaavat COVID-19:ltä.

Koska Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 ei sisällä virusta immuniteetin tuottamiseen, lapsesi ei voi saada siitä COVID-19-tautia.

Tätä rokotetta on käytettävä virallisten suositusten mukaisesti.

### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin lapsesi saa Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -valmistetta**

**Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -valmistetta ei saa antaa**

- jos lapsesi on allerginen vaikuttavalle aineelle tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

**Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele lapsesi lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin lapsesi saa rokotteen, jos

- lapsellasi on joskus ollut vaikea allerginen reaktio tai hengitysvaikeuksia muiden rokotteiden pistämisen jälkeen tai kun aiemmin sait tämän rokotteen
- rokotuksen saaminen hermostuttaa lastasi tai hän on joskus pyörtynyt neulanpiston jälkeen
- lapsellasi on vaikea sairaus tai infektio ja korkea kuume. Lapsesi voi kuitenkin saada rokotteen, jos hänellä on lievä kuume tai ylähengitysteiden infektio, kuten nuhakuume
- lapsellasi on verenvuoto-ongelma, hän saa helposti mustelmia tai käyttää lääkettä veren hyytymisen estämiseen
- lapsellasi on heikentynyt immuunijärjestelmä sairauden, kuten HIV-infektion, vuoksi, tai lääkityksen, kuten kortikosteroidilääkitys, joka vaikuttaa immuunijärjestelmään.

Comirnaty-rokotteen antamisen jälkeen sydänlihastulehduksen ja sydänpussitulehduksen (sydämen ulkoisen kalvon tulehdus) riski on suurentunut (ks. kohta 4). Nämä sairaudet voivat kehittyä jo muutaman päivän kuluessa rokotuksesta, ja ne ovat esiintyneet pääasiassa 14 päivän kuluessa. Niitä on havaittu useimmiten toisen rokotuksen jälkeen ja yleisimmin nuorilla miehillä.

Sydänlihastulehduksen ja sydänpussitulehduksen riski vaikuttaa olevan pienempi 5–11-vuotiailla kuin 12–17-vuotiailla. Useimmat sydänlihastulehduksen tai sydänpussitulehduksen saaneet potilaat toipuvat. Joissakin tapauksissa tarvittiin tehohoitoa, ja kuolemaan johtaneita tapauksia on todettu. Rokotuksen jälkeen on tarkkailtava sydänlihastulehduksen ja sydänpussitulehduksen oireita, kuten hengenahdistusta, sydämentykytystä ja rintakipua, ja hakeuduttava välittömästi lääkäriin, jos niitä ilmenee.

Kuten mikään rokote, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -valmistekaan ei ehkä täysin suojaa kaikkia, jotka rokotuksen saavat, eikä sitä tiedetä, kuinka pitkään lapsesi suoja kestää.

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -valmisteen teho saattaa olla tavallista heikompi immuunipuutteisilla henkilöillä. Jos lapsesi on immuunipuutteinen, hän saattaa saada lisää Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -annoksia. Tällöin lapsesi on syytä noudattaa jatkossakin varotoimenpiteitä COVID-19-tartunnan ehkäisemiseksi. Lisäksi henkilöt, joiden kanssa lapsesi on läheisessä kanssakäymisessä, tulee rokottaa asianmukaisesti. Keskustele lapsesi lääkärin kanssa asianmukaisista yksilöllisistä suosituksista.

### **Lapset**

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mikrogrammaa)/annos injektiokonsentraatti, dispersiota varten -valmistetta ei suositella 5–11 vuoden ikäisille lapsille.

Valmisteesta on olemassa pediatria-annosmuotoja, jotka on tarkoitettu 5–11 vuoden ikäisille lapsille. Katso lisätietoja muiden annosmuotojen pakkausselosteesta.

Rokotetta ei suositella alle 6 kuukauden ikäisille imeväisille.

### **Muut lääkevalmisteet ja Comirnaty Original/Omicron BA.4-5**

Kerro lapsesi lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos lapsesi käyttää parhaillaan, on äskettäin käyttänyt tai saattaa käyttää muita lääkkeitä tai on äskettäin saanut jonkin toisen rokotteen.

### **Raskaus ja imetys**

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mikrogrammaa)/annos injektiokonsentraattia, dispersiota varten, ei ole tarkoitettu yli 5 vuoden ikäisille henkilöille.

Katso tiedot käytöstä yli 5 vuoden ikäisillä henkilöillä muiden annosmuotojen pakkausselosteista.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Jotkin kohdassa 4 (Mahdolliset haittavaikutukset) mainituista rokotuksen vaikutuksista voivat väliaikaisesti vaikuttaa lapsesi koneidenkäyttökykyyn tai esimerkiksi kykyyn pyöräillä. Odota, kunnes vaikutukset ovat lakanneet, ennen kuin lapsesi palaa toimiin, jotka vaativat valppautta.

### 3. Miten Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -valmistetta annetaan

Jos imeväisesi on 6 kuukauden – alle 12 kuukauden ikäinen, hänelle annetaan Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 laimentamisen jälkeen 0,2 ml:n injektiona reiden lihakseen. Jos imeväisesi tai lapsesi on yksi vuotta täyttänyt ja sitä vanhempi hänelle annetaan Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 laimentamisen jälkeen 0,2 ml:n injektiona joko reiden tai olkavarren lihakseen.

Jos lapsesi ei ole suorittanut loppuun COVID-19-perusrokotesarjaa tai hän ei ole saanut aikaisemmin COVID-19-tartuntaa, lapsesi saa enintään 3 injektiota (niiden annosten kokonaismäärä, joka tarvitaan perussarjaan). On suositeltavaa, että lapsesi saa toisen annoksen 3 viikon kuluttua ensimmäisestä annoksesta ja kolmannen annoksen aikaisintaan 8 viikon kuluttua toisesta annoksesta perussarjan viimeistelemiseksi.

Jos lapsesi on aikaisemmin suorittanut loppuun COVID-19-perusrokotesarjan tai hänellä on ollut COVID-19, lapsesi saa yhden injektion. Jos lapsesi rokotettiin aikaisemmin COVID-19-rokotteella, lapsesi ei pidä saada Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -annosta ennen kuin vähintään 3 kuukautta on kulunut viimeisimmästä annoksesta.

Jos lapsesi täyttää 5 vuotta perussarjan eri annosten välillä, hänelle annetaan perussarja loppuun samalla 3 mikrogramman annostasolla.

Jos lapsesi on immuunipuutteinen, hän voi saada lisää Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -annoksia.

#### Vaihtokelpoisuus

Lapsesi saattaa saada joko Comirnaty- tai Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -valmisteen (tai näiden yhdistelmän) perussarjaa varten. Lapsesi ei pidä saada enempää kuin perussarjaan tarvittavien annosten kokonaismäärä. Lapsellesi pitää antaa perussarja vain kerran.

Jos sinulla on kysymyksiä Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -valmisteesta, käänny lapsesi lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

### 4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki rokotteet, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

**Hyvin yleiset haittavaikutukset:** voi ilmetä useammalla kuin yhdellä henkilöllä 10 henkilöstä

- ärtyisyys (6 kuukauden – alle 2 vuoden ikäiset)
- pistoskohta: kipu/aristus, turvotus
- väsymys, päänsärky
- uneliaisuus (6 kuukauden – alle 2 vuoden ikäiset)
- lihaskipu, nivelsärky
- vilunväristykset, kuume
- ripuli

**Yleiset haittavaikutukset:** voi ilmetä enintään yhdellä henkilöllä 10 henkilöstä

- pahoinvointi, oksentelu
- pistoskohdan punoitus (6 kuukauden – 11 vuoden ikäisillä hyvin yleinen)
- suurentuneet imusolmukkeet (esiintyy useammin tehosteannoksen jälkeen)

**Melko harvinaiset haittavaikutukset:** voi ilmetä enintään yhdellä henkilöllä 100 henkilöstä

- huonovointisuus, voimattomuus tai energian puute / uneliaisuus
- 
- käsivarsikipu
- unettomuus

- pistämiskohdan kutina
- allergiset reaktiot, kuten ihottuma (6 kuukauden – alle 2 vuoden ikäisillä yleinen) tai kutina
- ruokahalun heikentyminen (6 kuukauden – alle 2 vuoden ikäisillä hyvin yleinen)
- heitehuimaus
- liihakohoilu, yöhikoilu

**Harvinaiset hättävähäikutukset:** voi ilmetä enintään yhdellä henkilöllä 1 000 henkilöstä

- ohimenevä yksipuolinen kasvojen roikkuminen
- allergiset reaktiot, kuten nokkosihottuma tai kasvojen turvotus

**Hyvin harvinaiset hättävähäikutukset:** voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10 000 henkilöstä

- sydänlihastulehdus (myokardiitti) tai sydänpussitulehdus (perikardiitti), jotka voivat aiheuttaa hengenahdistusta, sydämentykytystä tai rintakipua

**Tuntematon:** koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin

- vaikea allerginen reaktio
- rokotetun raajan voimakas turvotus
- kasvojen turvotus (kasvojen turvotusta saattaa esiintyä potilailla, joille on aiemmin annettu ihonalaisia täyteaineinjektioita kasvoihin)
- ihoreaktio, joka aiheuttaa iholle punaisia täpliä tai läiskiä, joiden muoto saattaa muistuttaa maalitaulua (tummanpunainen keskiosa, jota ympäröivät vaaleammat punertavat renkaat) (erythema multiforme)
- epätavalliset tuntemukset iholla, kuten pistely tai kihelmöinti (parestesia)
- tuntoaistin heikentyminen etenkin iholla (hypestesia)

### Hättävähäikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset lapsellasi hättävähäikutuksia, kerro niistä lapsesi lääkärielle, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia hättävähäikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa hättävähäikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Sisällytä ilmoitukseen eränumero, jos tiedät sen. Ilmoittamalla hättävähäikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## 5. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Seuraavat tiedot säilytyksestä, viimeisestä käyttöpäivästä, käytöstä ja käsittelystä on tarkoitettu terveydenhuollon ammattilaisille.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän ”EXP” jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä pakastettuna lämpötilassa –90...–60 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Rokote vastaanotetaan pakastettuna lämpötilassa –90...–60 °C. Pakastettua rokotetta voi säilyttää vastaanottamisen jälkeen joko lämpötilassa –90...–60 °C tai 2–8 °C.

Kun rokotetta säilytetään pakastettuna lämpötilassa –90...–60 °C, 10 rokotteen pakkaus voidaan sulattaa lämpötilassa 2–8 °C kahdessa tunnissa tai yksittäiset injektiopullot voidaan sulattaa huoneenlämmössä (enintään 30 °C) 30 minuutin ajan.

Kun avaamaton injektiopullo on poistettu pakastimesta, sitä voidaan säilyttää ja kuljettaa jääkaapissa lämpötilassa 2–8 °C enintään 10 viikon ajan, jos pakkaukseen painettu viimeinen käyttöpäivämäärä



(EXP) ei ylitä. Ulkopakkaukseen on merkittävä uusi hävityspäivämäärä lämpötilassa 2–8 °C. Kun rokote on sulatettu, sitä ei saa pakastaa uudelleen.

Ennen käyttöä avaamattomia injektiopulloja voi säilyttää enintään 12 tuntia lämpötilassa 8–30 °C.

Sulatettuja injektiopulloja voi käsitellä huoneenvalossa.

Laimennuksen jälkeen rokotetta on kuljetettava lämpötilassa 2–30 °C, ja se on käytettävä 12 tunnin sisällä, mukaan lukien enintään 6 tunnin pituinen kuljetusaika. Käyttämättömät rokotteet on hävitettävä.

Tätä rokotetta ei saa käyttää, jos laimennetussa liuoksessa näkyy hiukkasia tai värimuutoksia.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## 6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### Mitä Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 sisältää

- COVID-19-mRNA-rokotteen (nukleosidimuokattu) vaikuttavat aineet ovat totsinaamiraani ja famtotsinaamiraani. Laimennuksen jälkeen injektiopullo sisältää kymmenen 0,2 ml:n annosta, jossa kussakin on 1,5 mikrogrammaa totsinaamiraania (Original) ja 1,5 mikrogrammaa famtotsinaamiraania (Omicron BA.4-5).
- Muut aineet ovat:
  - ((4-hydroksibutyryyli)atsanediyyli)di(heksaani-6,1-diyyli)di(2-heksyyliidekanoaatti) (ALC-0315)
  - 2-[(polyetyleeniglykoli)-2000]-N,N-ditetradekyyliasetamidi (ALC-0159)
  - 1,2-distearoyyli-sn-glysero-3-fosfokoliini (DSPC)
  - Kolesteroli
  - Trometamoli
  - Trometamolihydrokloridi
  - Sakkarosi
  - Injektionesteisiin käytettävä vesi

### Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Rokote on valkoinen tai vaalea dispersio (pH: 6,9–7,9) kymmenen annoksen moniannosinjektiopullossa, joka on 2 ml:n läpinäkyvä injektiopullo (tyypin I lasia). Injektiopullossa on kumitulppa ja punaruskea napsautuskorkki sekä alumiinitiviste.

Pakkauskoko: 10 injektiopulloa

### Myyntiluvan haltija

BioNTech Manufacturing GmbH  
An der Goldgrube 12  
55131 Mainz  
Saksa  
Puhelin: +49 6131 9084-0  
Faksi: +49 6131 9084-2121  
service@biontech.de

### Valmistajat

BioNTech Manufacturing GmbH  
Kupferbergterrasse 17 - 19  
55116 Mainz  
Saksa

Pfizer Manufacturing Belgium NV  
Rijksweg 12  
Puurs-Sint-Amunds, 2870  
Belgia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

- **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

**Tämä pakkauseloste on tarkistettu viimeksi**

Skannaa koodi mobiililaitteella, jotta saat pakkauselosteen eri kielillä.



URL: [www.comirnatyglobal.com](http://www.comirnatyglobal.com)

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla:  
<http://www.ema.europa.eu>

## Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

Jos lapsi ei ole suorittanut loppuun COVID-19-perusrokotesarjaa tai hänellä ei ole ollut aikaisemmin SARS-CoV-2-infektiota, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 on annettava lihakseen laimentamisen jälkeen enintään 3 annoksen perussarjana (perussarjaan tarvittavien annosten kokonaismäärä) (kukin 0,2 ml): toinen annos annetaan 3 viikkoa ensimmäisen annoksen jälkeen ja kolmas annos aikaisintaan 8 viikkoa toisen annoksen jälkeen perussarjan viimeistelemiseksi.

Jos lapsi on suorittanut loppuun COVID-19-perusrokotesarjan tai hänellä on ollut aikaisemmin SARS-CoV-2-infektio, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 on annettava lihakseen laimentamisen jälkeen yksittäisenä 0,2 ml:n annoksena. Jos henkilö oli aikaisemmin rokotettu COVID-19-rokotteella, hänen pitää saada Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -annos aikaisintaan 3 kuukautta viimeisimmän annoksen jälkeen.

Vaikeasti immuunipuutteisille henkilöille voidaan antaa lisäannoksia.

### Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

### Käsittelyohjeet ennen käyttöä

Terveydenhuollon ammattilaisen on valmistettava Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 aseptisellä tekniikalla, jotta valmistetun dispersion steriiliys voidaan varmistaa.

- Tarkista, että injektiopullossa on **muovinen punaruskea korkki** ja valmisteen **nimi on Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mikrogrammaa)/annos injektiokonsentraatti, dispersiota varten** (6 kuukauden – 4 vuoden ikäiset lapset ja imeväiset).
- Jos injektiopullossa on toisen valmisteen nimi etiketissä, katso kyseisen lääkemuodon valmisteyhteenvetoa.
- Jos injektiopullo säilytetään pakastettuna, se on sulatettava ennen käyttöä. Pakastetut injektiopullot on siirrettävä sulamaan tilaan, jonka lämpötila on 2–8 °C; 10 injektiopullon pakkauksen sulamiseen voi kulua 2 tuntia. Varmista ennen käyttöä, että injektiopullot ovat täysin sulaneita.
- Kun siirrät injektiopullot säilytykseen lämpötilaan 2-8 °C, päivitä kotelossa oleva viimeinen käyttöpäivämäärä.
- Avaamattomia injektiopulloja voi **säilyttää 10 viikkoa lämpötilassa 2-8 °C**, jos pakkaukseen painettu viimeinen käyttöpäivämäärä (EXP) ei ylity.
- Yksittäisiä pakastettuja injektiopulloja voi vaihtoehtoisesti sulattaa 30 minuutin ajan enintään 30 °C:n lämpötilassa.
- Ennen käyttöä avaamatonta injektiopulloa voidaan säilyttää korkeintaan 12 tuntia enintään 30 °C:n lämpötilassa. Sulatettuja injektiopulloja voi käsitellä huoneenvalossa.

### Laimennus

- Anna sulatetun injektiopullon lämmetä huoneenlämpöiseksi, ja kääntele sitä varovasti 10 kertaa ennen laimentamista. Ei saa ravistaa.
- Ennen laimennusta sulatettu dispersio voi sisältää valkoisia tai vaaleita läpinäkymättömiä hajanaisia hiukkasia.
- Sulatettu rokote on laimennettava alkuperäisessä injektiopullossa **2,2 ml:lla natriumkloridia 9 mg/ml (0,9 %) -injektioneesteellä, liuosta varten**, käyttämällä 21 gaugen tai ohuempaa neulaa ja aseptisiä tekniikoita.
- Injektiopullon paine on tasattava, ennen kuin neula poistetaan injektiopullosta, vetämällä 2,2 ml ilmaa tyhjiin laimennusruiskuun.
- Laimennettua dispersiota on käännettävä varovasti ylösalaisin 10 kertaa. Ei saa ravistaa.
- Laimennetun rokotteen pitäisi olla valkoista tai vaaleaa dispersiota, jossa ei näy hiukkasia. Älä käytä laimennettua rokotetta, jos siinä näkyy hiukkasia tai värimuutoksia.
- Laimennettua rokotetta sisältäviin injektiopulloihin on merkittävä asianmukainen

### **hävityspäivämäärä ja -kellonaika.**

- **Laimennuksen jälkeen** säilytä lämpötilassa 2-30 °C ja käytä **12 tunnin** kuluessa.
- Laimennettua dispersiota ei saa pakastaa eikä ravistaa. Jos laimennettua dispersiota säilytetään jääkaapissa, sen on annettava lämmetä huoneenlämpöiseksi ennen käyttöä.

### 0,2 ml:n annosten valmisteleminen

- Laimennuksen jälkeen injektiopullo sisältää 2,6 ml rokotetta, josta voidaan vetää kymmenen 0,2 ml:n annosta.
- Puhdista injektiopullon tulppa kertakäyttöisellä antiseptisellä vanulapulla noudattaen aseptista tekniikkaa.
- Vedä ruiskuun 0,2 ml 6 kuukauden – 4 vuoden ikäisille lapsille ja imeväisille tarkoitettua Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -valmistetta.  
Jotta yhdestä injektiopullosta saataisiin vedettyä kymmenen annosta, on **käytettävä pienen kuolleen tilavuuden ruiskuja ja/tai neuloja**. Ruisku- ja neulayhdistelmän kuollut tilavuus ei saa olla yli 35 mikrolitraa. Jos käytetään vakioruiskuja ja -neuloja, liuosta ei ehkä ole riittävästi, jotta yhdestä injektiopullosta voitaisiin vetää kymmenes annos.
- Jokaisessa annoksessa on oltava 0,2 ml rokotetta.
- Jos injektiopullossa jäljellä olevasta määrästä ei voida saada täyttä 0,2 ml:n annosta, hävitä injektiopullo ja mahdollinen yli jäänyt määrä.
- Hävitä käyttämätön rokote 12 tunnin sisällä laimennuksesta.

### **Hävittäminen**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle**

### **Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 mikrogrammaa/annos injektioneste, dispersio Aikuiset ja vähintään 12-vuotiaat nuoret COVID-19-mRNA-rokote rakstotsinameraami**

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamista haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin saat tämän rokotteen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

**Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Comirnaty Omicron XBB.1.5 on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin saat Comirnaty Omicron XBB.1.5 -valmistetta
3. Miten Comirnaty Omicron XBB.1.5 -valmistetta annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Comirnaty Omicron XBB.1.5 -valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä Comirnaty Omicron XBB.1.5 on ja mihin sitä käytetään**

Comirnaty Omicron XBB.1.5 on rokote, jota käytetään ehkäisemään SARS-CoV-2-viruksen aiheuttamaa COVID-19-tautia.

Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 mikrogrammaa/annos injektioneste, dispersio annetaan aikuisille ja vähintään 12-vuotiaille nuorille.

Rokote saa immuunijärjestelmän (elimistön luontaisen puolustuksen) tuottamaan vasta-aineita ja verisoluja, jotka taistelevat virusta vastaan ja siten suojaavat COVID-19:ltä.

Koska Comirnaty Omicron XBB.1.5 ei sisällä virusta immuniteetin tuottamiseen, siitä ei voi saada COVID-19-tautia.

Tätä rokotetta on käytettävä virallisten suositusten mukaisesti.

#### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin saat Comirnaty Omicron XBB.1.5 -valmistetta**

**Comirnaty Omicron XBB.1.5 -valmistetta ei saa antaa**

- jos olet allerginen vaikuttavalle aineelle tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

**Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin saat rokotteen, jos

- sinulla on joskus ollut vaikea allerginen reaktio tai hengitysvaikeuksia muiden rokotteiden pistämisen jälkeen tai kun aiemmin sait tämän rokotteen
- rokotuksen saaminen hermostuttaa sinua tai olet joskus pyörtnyt neulanpiston jälkeen

- sinulla on vaikea sairaus tai infektio ja korkea kuume. Voit kuitenkin saada rokotteen, jos sinulla on lievä kuume tai ylähengitysteiden infektio, kuten nuhakuume.
- sinulla on verenvuoto-ongelma, saat helposti mustelmia tai käytät lääkettä veren hyytymisen estämiseen
- sinulla on heikentynyt immuunijärjestelmä sairauden, kuten HIV-infektion, vuoksi, tai sinulla on lääkitys, kuten kortikosteroidilääkitys, joka vaikuttaa immuunijärjestelmään.

Comirnaty-rokotteen antamisen jälkeen sydänlihastulehduksen ja sydänpussitulehduksen (sydämen ulkoisen kalvon tulehdus) riski on suurentunut (ks. kohta 4). Nämä sairaudet voivat kehittyä jo muutaman päivän kuluessa rokotuksesta, ja ne ovat esiintyneet pääasiassa 14 päivän kuluessa. Niitä on havaittu useimmiten toisen rokotuksen jälkeen ja yleisimmin nuorilla miehillä.

Sydänlihastulehduksen ja sydänpussitulehduksen riski vaikuttaa olevan pienempi 5–11-vuotiailla kuin 12–17-vuotiailla. Useimmat sydänlihastulehduksen tai sydänpussitulehduksen saaneet potilaat toipuvat. Joissakin tapauksissa tarvittiin tehohoitoa, ja kuolemaan johtaneita tapauksia on todettu. Rokotuksen jälkeen on tarkkailtava sydänlihastulehduksen ja sydänpussitulehduksen oireita, kuten hengenahdistusta, sydämentykytystä ja rintakipua, ja hakeuduttava välittömästi lääkäriin, jos niitä ilmenee.

Kuten mikään rokote, Comirnaty Omicron XBB.1.5 -valmistekaan ei ehkä täysin suojaa kaikkia, jotka rokotuksen saavat, eikä sitä tiedetä, kuinka pitkään suoja kestää.

Comirnaty Omicron XBB.1.5 -rokotteen teho voi olla heikompi immuunipuutteisilla henkilöillä. Jos olet immuunipuutteinen, saatat saada lisää Comirnaty Omicron XBB.1.5 -annoksia. Tällöin sinun on syytä noudattaa jatkossakin varotoimenpiteitä COVID-19-tartunnan ehkäisemiseksi. Lisäksi henkilöt, joiden kanssa olet läheisessä kanssakäymisessä, tulee rokottaa asianmukaisesti. Keskustele lääkärin kanssa asianmukaisista yksilöllisistä suosituksista.

### **Lapset**

Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 mikrogrammaa/annos injektioneste, dispersio -valmistetta ei suositella alle 12-vuotiaille lapsille.

Valmisteesta on olemassa pediatria annosmuotoja, jotka on tarkoitettu vähintään 6 kuukauden ikäisille imeväisille ja alle 12 vuoden ikäisille lapsille. Katso lisätietoja muiden annosmuotojen pakkausselosteesta.

Rokotetta ei suositella alle 6 kuukauden ikäisille imeväisille.

### **Muut lääkevalmisteet ja Comirnaty Omicron XBB.1.5**

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä tai olet äskettäin saanut jonkin toisen rokotteen.

### **Raskaus ja imetys**

Jos olet raskaana tai epäilet olevasi raskaana, kerro siitä lääkärille, sairaanhoitajalle tai apteekkihenkilökunnalle ennen tämän rokotteen käyttöä.

Comirnaty Original/Omicron XBB.1.5 -valmisteen käytöstä raskauden aikana ei ole vielä tietoja. Suuri määrä tietoja raskaana olevista naisista, jotka saivat ensimmäisen hyväksytyyn Comirnaty-rokotteen toisen tai kolmannen raskauskolmanneksen aikana, ei kuitenkaan viittaa raskauteen tai vastasyntyneeseen kohdistuviin haittavaikutuksiin. Vaikka tiedot ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana saadun rokotteen vaikutuksista raskauteen ja vastasyntyneeseen ovat rajallisia, keskenmenon riskissä ei ole havaittu muutoksia. Comirnaty Original/Omicron XBB.1.5 -valmistetta voidaan käyttää raskauden aikana.

Comirnaty Original/Omicron XBB.1.5 -valmisteen käytöstä imetyksen aikana ei ole vielä tietoja. Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia vaikutuksia ei kuitenkaan ole odotettavissa. Tiedot ensimmäisen hyväksytyyn Comirnaty-rokotteen saamisen jälkeen imettäneistä naisista eivät ole

osoittaneet haittavaikutusten riskiä imetetyillä vastasyntyneillä/imeväisillä. Comirnaty Original/Omicron XBB.1.5 -valmistetta voidaan käyttää imetyksen aikana.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Jotkin kohdassa 4 (Mahdolliset haittavaikutukset) mainituista rokotuksen vaikutuksista voivat väliaikaisesti vaikuttaa ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn. Odota, kunnes vaikutukset ovat lakaneet, ennen kuin ajat tai käytät koneita.

### **3. Miten Comirnaty Omicron XBB.1.5 -valmistetta annetaan**

Comirnaty Omicron XBB.1.5 annetaan 0,3 ml:n injektiona olkavarren lihakseen.

Saat yhden injektion riippumatta siitä, oletko saanut COVID-19-rokotteen aikaisemmin.

Jos sinut on rokotettu aikaisemmin COVID-19-rokotteella, sinun ei pidä saada Comirnaty Omicron XBB.1.5 -annosta ennen kuin viimeisimmästä annoksesta on kulunut vähintään 3 kuukautta.

Immuunipuutteiset henkilöt voivat saada lisää Comirnaty Omicron XBB.1.5 -annoksia.

Jos sinulla on kysymyksiä Comirnaty Omicron XBB.1.5 -valmisteesta, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

### **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki rokotteet, tämäkin rokote voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

**Hyvin yleiset haittavaikutukset:** voi ilmetä useammalla kuin yhdellä henkilöllä 10 henkilöstä

- pistoskohta: kipu, turvotus
- väsymys, päänsärky
- lihaskipu, nivelsärky
- vilunväristykset, kuume
- ripuli

Jotkin näistä haittavaikutuksista olivat hieman yleisempiä 12–15-vuotiailla nuorilla kuin aikuisilla.

**Yleiset haittavaikutukset:** voi ilmetä enintään yhdellä henkilöllä 10 henkilöstä

- pistoskohdan punoitus
- pahoinvointi, oksentelu
- suurentuneet imusolmukkeet (esiintyy useammin tehosteannoksen jälkeen)

**Melko harvinaiset haittavaikutukset:** voi ilmetä enintään yhdellä henkilöllä 100 henkilöstä

- huonovointisuus, voimattomuus tai energian puute / uneliaisuus
- käsivarsikipu
- unettomuus
- pistämiskohdan kutina
- allergiset reaktiot, kuten ihottuma tai kutina
- ruokahalun heikentyminen
- heitehuimaus
- liikahikoilu, yöhikoilu

**Harvinaiset haittavaikutukset:** voi ilmetä enintään yhdellä henkilöllä 1 000 henkilöstä

- ohimenevä yksipuolinen kasvojen roikkuminen
- allergiset reaktiot, kuten nokkosihottuma tai kasvojen turvotus

**Hyvin harvinaiset haittavaikutukset:** voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10 000 henkilöstä

- sydänlihastulehdus (myokardiitti) tai sydänpussitulehdus (perikardiitti), jotka voivat aiheuttaa hengenahdistusta, sydämentykytystä tai rintakipua

**Tuntematon:** koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin

- vaikea allerginen reaktio
- rokotetun raajan voimakas turvotus
- kasvojen turvotus (kasvojen turvotusta saattaa esiintyä potilailla, joille on aiemmin annettu ihonalaisia täyteaineinjektioita kasvoihin)
- ihoreaktio, joka aiheuttaa iholle punaisia täpliä tai läiskiä, joiden muoto saattaa muistuttaa maalitaulua (tummanpunainen keskiosa, jota ympäröivät vaaleammat punertavat renkaat) (erythema multiforme)
- epätavalliset tuntemukset iholla, kuten pistely tai kihelmöinti (parestesia)
- tuntoaistin heikentyminen etenkin iholla (hypestesia)

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Sisällytä ilmoitukseen eränumero, jos tiedät sen. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## **5. Comirnaty Omicron XBB.1.5 -valmisteen säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Seuraavat tiedot säilytyksestä, viimeisestä käyttöpäivästä, käytöstä ja käsittelystä on tarkoitettu terveydenhuollon ammattilaisille.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän ”EXP” jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä pakastettuna lämpötilassa  $-90...-60$  °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Rokote vastaanotetaan pakastettuna lämpötilassa  $-90...-60$  °C. Pakastettua rokotetta voi säilyttää vastaanottamisen jälkeen joko lämpötilassa  $-90...-60$  °C tai  $2-8$  °C.

Kerta-annosinjektiopullot: Kun rokotetta säilytetään pakastettuna lämpötilassa  $-90...-60$  °C, 10 kerta-annosinjektiopulloa sisältävä rokotepakkaus voidaan sulattaa lämpötilassa  $2-8$  °C kahdessa tunnissa tai yksittäiset injektiopullot voidaan sulattaa huoneenlämmössä (enintään  $30$  °C) 30 minuutissa.

Moniannosinjektiopullot: Kun rokotetta säilytetään pakastettuna lämpötilassa  $-90...-60$  °C, 10 rokotteen pakkaus voidaan sulattaa lämpötilassa  $2-8$  °C kuudessa tunnissa tai yksittäiset injektiopullot voidaan sulattaa huoneenlämmössä (enintään  $30$  °C) 30 minuutissa.

Sulatetut injektiopullot: Kun avaamaton injektiopullo on poistettu pakastimesta, sitä voidaan säilyttää ja kuljettaa jääkaapissa lämpötilassa  $2-8$  °C enintään 10 viikon pituisen jakson ajan, jos pakkaukseen painettu viimeinen käyttöpäivämäärä (EXP) ei ylity. Ulkopakkaukseen on merkittävä uusi hävityspäivämäärä lämpötilassa  $2-8$  °C. Kun rokotetta on sulatettu, sitä ei saa pakastaa uudelleen.

Ennen käyttöä avaamattomia injektiopulloja voi säilyttää enintään 12 tuntia lämpötilassa  $8-30$  °C.

Sulatettuja injektiopulloja voi käsitellä huoneenvalossa.



Avatut injektiopullot: Ensimmäisen annoksen ottamisen jälkeen rokotetta on säilytettävä lämpötilassa 2–30 °C, ja se on käytettävä 12 tunnin sisällä, mukaan lukien enintään 6 tunnin pituinen kuljetusaika. Käyttämättömät rokotteet on hävitettävä.

Tätä rokotetta ei saa käyttää, jos liuoksessa näkyy hiukkasia tai värimuutoksia.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## 6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### Mitä Comirnaty Omicron XBB.1.5 sisältää

- COVID-19-mRNA-rokotteen (nukleosidimuokattu) vaikuttava aine on rakstotsinameraani.
  - Kerta-annosinjektiopullo sisältää yhden 0,3 ml:n annoksen, jossa kussakin on 30 mikrogrammaa rakstotsinameraania.
  - Moniannosinjektiopullo sisältää kuusi 0,3 ml:n annosta, jossa kussakin on 30 mikrogrammaa rakstotsinameraania.
- Muut aineet ovat:
  - ((4-hydroksibutyryyli)atsanediyyli)di(heksaani-6,1-diyyli)di(2-heksyyliidekanoaatti) (ALC-0315)
  - 2-[(polyetyleeniglykoli)-2000]-N,N-ditetradekyyliasetamidi (ALC-0159)
  - 1,2-distearoyyli-sn-glysero-3-fosfokoliini (DSPC)
  - Kolesterolia
  - Trometamoli
  - Trometamolihydrokloridi
  - Sakkarosi
  - Injektionesteisiin käytettävä vesi

### Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Rokote on valkoinen tai vaalea dispersio (pH: 6,9–7,9), joka toimitetaan joko:

- yhden annoksen kerta-annosinjektiopullossa, joka on 2 ml:n läpinäkyvä injektiopullo (tyypin I lasia). Injektiopullossa on kumitulppa ja harmaa napsautuskorkki sekä alumiinitiviste, tai
- kuuden annoksen moniannosinjektiopullossa, joka on 2 ml:n läpinäkyvä injektiopullo (tyypin I lasia). Injektiopullossa on kumitulppa ja harmaa napsautuskorkki sekä alumiinitiviste.

Kerta-annosinjektiopullon pakkauskoko: 10 injektiopulloa

Moniannosinjektiopullon pakkauskoot: 10 injektiopulloa tai 195 injektiopulloa

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### Myyntiluvan haltija

BioNTech Manufacturing GmbH

An der Goldgrube 12

55131 Mainz

Saksa

Puhelin: +49 6131 9084-0

Faksi: +49 6131 9084-2121

service@biontech.de

### Valmistajat

BioNTech Manufacturing GmbH

Kupferbergterrasse 17 - 19

55116 Mainz

Saksa

Pfizer Manufacturing Belgium NV

Rijksweg 12  
Puurs-Sint-Amunds, 2870  
Belgia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

- **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

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**

Skannaa koodi mobiililaitteella, jotta saat pakkausselosteen eri kielillä.



URL: [www.comirnatyglobal.com](http://www.comirnatyglobal.com)

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla:  
<http://www.ema.europa.eu>.

---

## Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

Comirnaty Omicron XBB.1.5 on annettava lihakseen yksittäisenä 0,3 ml:n annoksena aikaisemmasta COVID-19-rokotusstatuksesta riippumatta.

Jos henkilö on aikaisemmin rokotettu COVID-19-rokotteella, Comirnaty Omicron XBB.1.5 on annettava vähintään 3 kuukautta viimeisimmän COVID-19-rokoteannoksen jälkeen.

Vaikeasti immuunipuutteisille henkilöille voidaan antaa lisäannoksia.

### Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyuden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

### Käsittelyohjeet ennen käyttöä

Terveydenhuollon ammattilaisen on valmistettava Comirnaty Omicron XBB.1.5 aseptisellä tekniikalla, jotta valmistetun dispersion steriiliys voidaan varmistaa.

- **Tarkista**, että injektiopullossa on **muovinen harmaa korkki** ja että valmisteen nimi on **Comirnaty Omicron XBB.1.5 (30 mikrogrammaa)/annos injektioneste, dispersio** (12 vuotta täyttäneet ja sitä vanhemmat).
- Jos injektiopullossa on toisen valmisteen nimi etiketissä, katso kyseisen valmistemuodon valmisteyhteenvetoa.
- Jos injektiopullo säilytetään pakastettuna, sisältö on sulatettava ennen käyttöä. Pakastetut injektiopullot on siirrettävä sulamaan tilaan, jonka lämpötila on 2–8 °C. Injektiopullojen on oltava kokonaan sulaneita ennen käyttöä.
  - Kerta-annosinjektiopullot: 10 kerta-annosinjektiopulloa sisältävän pakkauksen sulamiseen voi kulua 2 tuntia.
  - Moniannosinjektiopullot: 10 moniannosinjektiopulloa sisältävän pakkauksen sulamiseen voi kulua 6 tuntia.
- Kun injektiopullot siirretään säilytykseen lämpötilaan 2–8 °C, pahvikotelon viimeinen käyttöpäivä on päivitettävä.
- Avaamattomat injektiopullot voidaan **säilyttää enintään 10 viikon ajan lämpötilassa 2–8 °C**, jos pakkaukseen painettu viimeinen käyttöpäivämäärä (EXP) ei ylity.
- Yksittäisiä pakastettuja injektiopulloja voi vaihtoehtoisesti sulattaa 30 minuutin ajan enintään 30 °C:n lämpötilassa.
- Ennen käyttöä avaamatonta injektiopulloa voidaan säilyttää korkeintaan 12 tuntia enintään 30 °C:n lämpötilassa. Sulatettuja injektiopulloja voi käsitellä huoneenvalossa.

### 0,3 ml:n annosten valmisteleminen

- Sekoita kääntelemällä varovasti ylösalaisin 10 kertaa ennen käyttöä. Ei saa ravistaa.
- Ennen sekoitusta sulatettu dispersio voi sisältää valkoisia tai vaaleita läpinäkymättömiä hajanaisia hiukkasia.
- Sekoittamisen jälkeen rokotteen pitäisi olla vaaleaa dispersiota, jossa ei näy hiukkasia. Älä käytä rokotetta, jos siinä näkyy hiukkasia tai värimuutoksia.
- Tarkista, onko kyseessä kerta- vai moniannosinjektiopullo, ja noudata soveltuvia alla olevia ohjeita:
  - Kerta-annosinjektiopullot
    - Vedä yksi 0,3 ml:n annos rokotetta.
    - Hävitä injektiopullo ja mahdollinen yli jäänyt määrä.
  - Moniannosinjektiopullot
    - Yksi moniannosinjektiopullo sisältää kuusi 0,3 ml:n annosta.
    - Puhdista injektiopullon tulppa kertakäyttöisellä antiseptisellä vanulapulla noudattaen aseptista tekniikkaa.
    - Vedä ruiskuun 0,3 ml Comirnaty Omicron XBB.1.5 -valmistetta.

Jotta yhdestä injektiopullosta saataisiin vedettyä kuusi annosta, on käytettävä **pienen kuolleiden tilavuuden ruiskuja ja/tai neuloja**. Ruisku- ja neulayhdistelmän kuollut tilavuus ei saa olla yli

35 mikrolitraa. Jos käytetään vakioruiskuja ja -neuloja, liuosta ei ehkä ole riittävästi, jotta yhdestä injektio­pullosta voitaisiin vetää kuudes annos.

- Jokaisessa annoksessa on oltava 0,3 ml rokotetta.
- Jos injektio­pullossa jäljellä olevasta määrästä ei voida saada täyttä 0,3 ml:n annosta, hävitä injektio­pullo ja mahdollinen yli jäänyt määrä.
- Kirjaa asianomainen päivämäärä/kellonaika injektio­pulloon. Hävitä käyttämätön rokote 12 tunnin sisällä ensimmäisen annoksen ottamisesta.

### **Hävittäminen**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

### Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mikrogrammaa/annos injektiokonsentraatti, dispersiota varten 5–11-vuotiaat lapset COVID-19-mRNA-rokote rakstotsinameraami

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista lapsesi mahdollisesti saamista haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

#### **Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin lapsesi saa tämän rokotteen, sillä se sisältää lapsellesi tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lapsesi lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset lapsellasi haittavaikutuksia, kerro niistä lapsesi lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

#### **Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Comirnaty Omicron XBB.1.5 on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin lapsesi saa Comirnaty Omicron XBB.1.5 -valmistetta
3. Miten Comirnaty Omicron XBB.1.5 -valmistetta annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Comirnaty Omicron XBB.1.5 -valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä Comirnaty Omicron XBB.1.5 on ja mihin sitä käytetään**

Comirnaty Omicron XBB.1.5 on rokote, jota käytetään ehkäisemään SARS-CoV-2-viruksen aiheuttamaa COVID-19-tautia.

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mikrogrammaa/annos injektiokonsentraatti, dispersiota varten annetaan 5–11-vuotiaille lapsille.

Rokote saa immuunijärjestelmän (elimistön luontaisen puolustuksen) tuottamaan vasta-aineita ja verisoluja, jotka taistelevat virusta vastaan ja siten suojaavat COVID-19:ltä.

Koska Comirnaty Omicron XBB.1.5 ei sisällä virusta immuniteetin tuottamiseen, lapsesi ei voi saada siitä COVID-19-tautia.

Tätä rokotetta on käytettävä virallisten suositusten mukaisesti.

#### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin lapsesi saa Comirnaty Omicron XBB.1.5 -valmistetta**

##### **Comirnaty Omicron XBB.1.5 -valmistetta ei saa antaa**

- jos lapsesi on allerginen vaikuttavalle aineelle tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

##### **Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele lapsesi lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin lapsesi saa rokotteen, jos

- lapsellasi on joskus ollut vaikea allerginen reaktio tai hengitysvaikeuksia muiden rokotteiden pistämisen jälkeen tai kun aiemmin sait tämän rokotteen

- rokotuksen saaminen hermostuttaa lastasi tai hän on joskus pyörtynyt neulanpiston jälkeen
- lapsellasi on vaikea sairaus tai infektio ja korkea kuume. Lapsesi voi kuitenkin saada rokotteen, jos hänellä on lievä kuume tai ylähengitysteiden infektio, kuten nuhakuume
- lapsellasi on verenvuoto-ongelma, hän saa helposti mustelmia tai käyttää lääkettä veren hyytymisen estämiseen
- lapsellasi on heikentynyt immuunijärjestelmä sairauden, kuten HIV-infektion, vuoksi, tai lääkityksen, kuten kortikosteroidilääkityksen, joka vaikuttaa immuunijärjestelmään.

Comirnaty-rokotteen antamisen jälkeen sydänlihastulehduksen ja sydänpussitulehduksen (sydämen ulkoisen kalvon tulehdus) riski on suurentunut (ks. kohta 4). Nämä sairaudet voivat kehittyä jo muutaman päivän kuluessa rokotuksesta, ja ne ovat esiintyneet pääasiassa 14 päivän kuluessa. Niitä on havaittu useimmiten toisen rokotuksen jälkeen ja yleisimmin nuorilla miehillä.

Sydänlihastulehduksen ja sydänpussitulehduksen riski vaikuttaa olevan pienempi 5–11-vuotiailla kuin 12–17-vuotiailla. Useimmat sydänlihastulehduksen tai sydänpussitulehduksen saaneet potilaat toipuvat. Joissakin tapauksissa tarvittiin tehohoitoa, ja kuolemaan johtaneita tapauksia on todettu. Rokotuksen jälkeen on tarkkailtava sydänlihastulehduksen ja sydänpussitulehduksen oireita, kuten hengenahdistusta, sydämentykytystä ja rintakipua, ja hakeuduttava välittömästi lääkäriin, jos niitä ilmenee.

Kuten mikään rokote, Comirnaty Omicron XBB.1.5 -valmistekaan ei ehkä täysin suojaa kaikkia, jotka rokotuksen saavat, eikä sitä tiedetä, kuinka pitkään lapsesi suoja kestää.

Comirnaty Omicron XBB.1.5 -valmisteen teho saattaa olla tavallista heikompi immuunipuutteisilla henkilöillä. Jos lapsesi on immuunipuutteinen, hän saattaa saada lisää Comirnaty Omicron XBB.1.5 -annoksia. Tällöin lapsesi on syytä noudattaa jatkossakin varotoimenpiteitä COVID-19-tartunnan ehkäisemiseksi. Lisäksi henkilöt, joiden kanssa lapsesi on läheisessä kanssakäymisessä, tulee rokottaa asianmukaisesti. Keskustele lapsesi lääkärin kanssa asianmukaisista yksilöllisistä suosituksista.

### **Lapset**

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mikrogrammaa/annos injektiokonsentraatti, dispersiota varten -valmistetta ei suositella alle 5-vuotiaille lapsille.

Valmisteesta on olemassa pediatria-annosmuotoja, jotka on tarkoitettu 6 kuukauden – 4 vuoden ikäisille lapsille ja imeväisille. Katso lisätietoja muiden annosmuotojen pakkausselosteesta.

Rokotetta ei suositella alle 6 kuukauden ikäisille imeväisille.

### **Muut lääkevalmisteet ja Comirnaty Omicron XBB.1.5**

Kerro lapsesi lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos lapsesi käyttää parhaillaan, on äskettäin käyttänyt tai saattaa käyttää muita lääkkeitä tai on äskettäin saanut jonkin toisen rokotteen.

### **Raskaus ja imetys**

Jos lapsesi on raskaana, kerro siitä lapsesi lääkärille, sairaanhoitajalle tai apteekkihenkilökunnalle ennen tämän rokotteen käyttöä lapsellesi.

Comirnaty Omicron XBB.1.5 -valmisteen käytöstä raskauden aikana ei ole vielä tietoja. Suuri määrä tietoja raskaana olevista naisista, jotka saivat ensimmäisen hyväksytyyn Comirnaty-rokotteen toisen tai kolmannen raskauskolmanneksen aikana, ei kuitenkaan viittaa raskauteen tai vastasyntyneeseen kohdistuviin haittavaikutuksiin. Vaikka tiedot ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana saadun rokotteen vaikutuksista raskauteen ja vastasyntyneeseen ovat rajallisia, keskenmenon riskissä ei ole havaittu muutoksia. Comirnaty Omicron XBB.1.5 -valmistetta voidaan käyttää raskauden aikana.

Comirnaty Omicron XBB.1.5 -valmisteen käytöstä imetyksen aikana ei ole vielä tietoja.

Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia vaikutuksia ei kuitenkaan ole odotettavissa. Tiedot ensimmäisen hyväksytyyn Comirnaty-rokotteen saamisen jälkeen imettäneistä naisista eivät ole

osoittaneet haittavaikutusten riskiä imetetyillä vastasyntyneillä/imeväisillä. Comirnaty Omicron XBB.1.5 -valmistetta voidaan käyttää imetyksen aikana.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Jotkin kohdassa 4 (Mahdolliset haittavaikutukset) mainituista rokotuksen vaikutuksista voivat väliaikaisesti vaikuttaa lapsesi koneidenkäyttökykyyn tai esimerkiksi kykyyn pyöräillä. Odota, kunnes vaikutukset ovat lakanneet, ennen kuin lapsesi palaa toimiin, jotka vaativat valppautta.

### **3. Miten Comirnaty Omicron XBB.1.5 -valmistetta annetaan**

Comirnaty Omicron XBB.1.5 annetaan 0,2 ml:n injektiona lapsesi olkavarren lihakseen.

Lapsesi saa yhden injektion riippumatta siitä, onko hän saanut COVID-19-rokotteen aikaisemmin.

Jos lapsesi on rokotettu aikaisemmin COVID-19-rokotteella, hänen ei pidä saada Comirnaty Omicron XBB.1.5 -annosta ennen kuin viimeisimmästä annoksesta on kulunut vähintään 3 kuukautta.

Immuunipuutteiset lapset voivat saada Comirnaty-lisäannoksia.

Jos sinulla on kysymyksiä Comirnaty Omicron XBB.1.5 -valmisteesta, käänny lapsesi lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

### **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki rokotteet, tämäkin rokote voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

**Hyvin yleiset haittavaikutukset:** voi ilmetä useammalla kuin yhdellä henkilöllä 10 henkilöstä

- pistoskohta: kipu, turvotus
- väsymys, päänsärky
- lihaskipu, nivelsärky
- vilunväristykset, kuume
- ripuli

**Yleiset haittavaikutukset:** voi ilmetä enintään yhdellä henkilöllä 10 henkilöstä

- pahoinvointi, oksentelu
- pistoskohdan punoitus (5–11-vuotiailla hyvin yleinen)
- suurentuneet imusolmukkeet (esiintyy useammin tehosteannoksen jälkeen)

**Melko harvinaiset haittavaikutukset:** voi ilmetä enintään yhdellä henkilöllä 100 henkilöstä

- huonovointisuus, voimattomuus tai energian puute / uneliaisuus
- käsivarsikipu
- unettomuus
- pistämiskohdan kutina
- allergiset reaktiot, kuten ihottuma tai kutina
- ruokahalun heikentyminen
- heitehuimaus
- liihakiloilu, yöhikoilu

**Harvinaiset haittavaikutukset:** voi ilmetä enintään yhdellä henkilöllä 1 000 henkilöstä

- ohimenevä yksipuolinen kasvojen roikkuminen
- allergiset reaktiot, kuten nokkosihottuma tai kasvojen turvotus

**Hyvin harvinaiset haittavaikutukset:** voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10 000 henkilöstä

- sydänlihastulehdus (myokardiitti) tai sydänpussitulehdus (perikardiitti), jotka voivat aiheuttaa hengenahdistusta, sydämentykytystä tai rintakipua

**Tuntematon:** koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin

- vaikea allerginen reaktio
- rokotetun raajan voimakas turvotus
- kasvojen turvotus (kasvojen turvotusta saattaa esiintyä potilailla, joille on aiemmin annettu ihonalaisia täyteaineinjektioita kasvoihin)
- ihoreaktio, joka aiheuttaa iholle punaisia täpliä tai läiskiä, joiden muoto saattaa muistuttaa maalitaulua (tummanpunainen keskiosa, jota ympäröivät vaaleammat punertavat renkaat) (erythema multiforme)
- epätavalliset tuntemukset iholla, kuten pistely tai kihelmöinti (parestesia)
- tuntoaistin heikentyminen etenkin iholla (hypestesia)

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset lapsellasi haittavaikutuksia, kerro niistä lapsesi lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Sisällytä ilmoitukseen eränumero, jos tiedät sen. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## **5. Comirnaty Omicron XBB.1.5 -valmisteen säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Seuraavat tiedot säilytyksestä, viimeisestä käyttöpäivästä, käytöstä ja käsittelystä on tarkoitettu terveydenhuollon ammattilaisille.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän ”EXP” jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä pakastettuna lämpötilassa  $-90...-60$  °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Rokote vastaanotetaan pakastettuna lämpötilassa  $-90...-60$  °C. Pakastettua rokotetta voi säilyttää vastaanottamisen jälkeen joko lämpötilassa  $-90...-60$  °C tai  $2-8$  °C.

Kun rokotetta säilytetään pakastettuna lämpötilassa  $-90...-60$  °C, 10 rokotteen pakkaus voidaan sulattaa lämpötilassa  $2-8$  °C neljässä tunnissa tai yksittäiset injektiopullot voidaan sulattaa huoneenlämmössä (enintään  $30$  °C) 30 minuutin ajan.

Kun avaamaton injektiopullo on poistettu pakastimesta, sitä voidaan säilyttää ja kuljettaa jääkaapissa lämpötilassa  $2-8$  °C enintään 10 viikon ajan, jos pakkaukseen painettu viimeinen käyttöpäivämäärä (EXP) ei ylitä. Ulkopakkaukseen on merkittävä uusi hävityspäivämäärä lämpötilassa  $2-8$  °C. Kun rokotetta on sulatettu, sitä ei saa pakastaa uudelleen.

Ennen käyttöä avaamattomia injektiopulloja voi säilyttää enintään 12 tuntia lämpötilassa  $8-30$  °C.

Sulatettuja injektiopulloja voi käsitellä huoneenvalossa.

Laimennuksen jälkeen rokotetta on kuljetettava lämpötilassa  $2-30$  °C, ja se on käytettävä 12 tunnin sisällä, mukaan lukien enintään 6 tunnin pituinen kuljetusaika. Käyttämättömät rokotteen on hävitettävä.

Tätä rokotetta ei saa käyttää, jos laimennetussa liuoksessa näkyy hiukkasia tai värimuutoksia.



Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## 6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### Mitä Comirnaty Omicron XBB.1.5 sisältää

- COVID-19-mRNA-rokotteen (nukleosidimuokattu) vaikuttava aine on rakstotsinameraani. Laimennuksen jälkeen injektiopullo sisältää kymmenen 0,2 ml:n annosta, jossa kussakin on 10 mikrogrammaa rakstotsinameraania.
- Muut aineet ovat:
  - ((4-hydroksibutyryyli)atsanediyyli)di(heksaani-6,1-diyyli)di(2-heksyyliidekanoaatti) (ALC-0315)
  - 2-[(polyetyleeniglykoli)-2000]-N,N-ditetradekyyliasetamidi (ALC-0159)
  - 1,2-distearoyyli-sn-glysero-3-fosfokoliini (DSPC)
  - Kolesteroli
  - Trometamoli
  - Trometamolihydrokloridi
  - Sakkarosi
  - Injektionesteisiin käytettävä vesi

### Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Rokote on valkoinen tai vaalea dispersio (pH: 6,9–7,9) kymmenen annoksen moniannosinjektiopullossa, joka on 2 ml:n läpinäkyvä injektiopullo (tyypin I lasia). Injektiopullossa on kumitulppa ja oranssi napsautuskorkki sekä alumiinitiviste.

Pakkauskoot: 10 injektiopulloa tai 195 injektiopulloa  
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### Myyntiluvan haltija

BioNTech Manufacturing GmbH  
An der Goldgrube 12  
55131 Mainz  
Saksa  
Puhelin: +49 6131 9084-0  
Faksi: +49 6131 9084-2121  
service@biontech.de

### Valmistajat

BioNTech Manufacturing GmbH  
Kupferbergterrasse 17 - 19  
55116 Mainz  
Saksa

Pfizer Manufacturing Belgium NV  
Rijksweg 12  
Puurs-Sint-Amands, 2870  
Belgia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

- **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

#### **Tämä pakkauseloste on tarkistettu viimeksi**

Skannaa koodi mobiililaitteella, jotta saat pakkauselosteen eri kielillä.



URL: [www.comirnatyglobal.com](http://www.comirnatyglobal.com)

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla:  
<http://www.ema.europa.eu>.

---

#### **Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:**

Comirnaty Omicron XBB.1.5 on annettava lihakseen yksittäisenä 0,2 ml:n annoksena, aikaisemmasta COVID-19-rokotusstatuksesta riippumatta.

Jos henkilö on aikaisemmin rokotettu COVID-19-rokotteella, Comirnaty Omicron XBB.1.5 on annettava vähintään 3 kuukautta viimeisimmän COVID-19-rokoteannoksen jälkeen.

Vaikeasti immuunipuutteisille henkilöille voidaan antaa lisäannoksia.

## Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyuden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

## Käsittelyohjeet ennen käyttöä

Terveydenhuollon ammattilaisen on valmistettava Comirnaty Omicron XBB.1.5 aseptisellä tekniikalla, jotta valmistetun dispersion steriiliys voidaan varmistaa.

- Tarkista, että injektiopullossa on **muovinen oranssi korkki** ja valmisteen **nimi on Comirnaty Omicron XBB.1.5 (10 mikrogrammaa)/annos injektiokonsentraatti, dispersiota varten** (5–11-vuotiaat lapset).
- Jos injektiopullossa on toisen valmisteen nimi etiketissä, katso kyseisen lääkemuodon valmisteyhteenvetoa.
- Jos injektiopullo säilytetään pakastettuna, se on sulatettava ennen käyttöä. Pakastetut injektiopullot on siirrettävä sulamaan tilaan, jonka lämpötila on 2–8 °C; 10 injektiopullon pakkauksen sulamiseen voi kulua 4 tuntia. Varmista ennen käyttöä, että injektiopullot ovat täysin sulaneita.
- Kun siirrät injektiopullot säilytykseen lämpötilaan 2-8 °C, päivitä kotelossa oleva viimeinen käyttöpäivämäärä.
- Avaamattomia injektiopulloja voi **säilyttää 10 viikkoa lämpötilassa 2-8 °C**, jos pakkaukseen painettu viimeinen käyttöpäivämäärä (EXP) ei ylitä.
- Yksittäisiä pakastettuja injektiopulloja voi vaihtoehtoisesti sulattaa 30 minuutin ajan enintään 30 °C:n lämpötilassa.
- Ennen käyttöä avaamatonta injektiopulloa voidaan säilyttää korkeintaan 12 tuntia enintään 30 °C:n lämpötilassa. Sulatettuja injektiopulloja voi käsitellä huoneenvalossa.

## Laimennus

- Anna sulatetun injektiopullon lämmetä huoneenlämpöiseksi, ja kääntele sitä varovasti 10 kertaa ennen laimentamista. Ei saa ravistaa.
- Ennen laimennusta sulatettu dispersio voi sisältää valkoisia tai vaaleita läpinäkymättömiä hajanaisia hiukkasia.
- Sulatettu rokote on laimennettava alkuperäisessä injektiopullossa **1,3 ml:lla natriumkloridia 9 mg/ml (0,9 %) -injektionesteellä, liuosta varten**, käyttämällä 21 gaugen tai ohuempaa neulaa ja aseptisiä tekniikoita.
- Injektiopullon paine on tasattava, ennen kuin neula poistetaan injektiopullosta, vetämällä 1,3 ml ilmaa tyhjiään laimennusruiskuun.
- Laimennettua dispersiota on käännettävä varovasti ylösalaisin 10 kertaa. Ei saa ravistaa.
- Laimennetun rokotteen pitäisi olla valkoista tai vaaleaa dispersiota, jossa ei näy hiukkasia. Älä käytä laimennettua rokotetta, jos siinä näkyy hiukkasia tai värimuutoksia.
- Laimennettua rokotetta sisältäviin injektiopulloihin on merkittävä asianmukainen **hävityspäivämäärä ja -kellonaika**.
- **Laimennuksen jälkeen** säilytä lämpötilassa 2-30 °C ja käytä **12 tunnin** kuluessa.
- Laimennettua dispersiota ei saa pakastaa eikä ravistaa. Jos laimennettua dispersiota säilytetään jääkaapissa, sen on annettava lämmetä huoneenlämpöiseksi ennen käyttöä.

## 0,2 ml:n annosten valmisteleminen

- Laimennuksen jälkeen injektiopullo sisältää 2,6 ml rokotetta, josta voidaan vetää kymmenen 0,2 ml:n annosta.
- Puhdista injektiopullon tulppa kertakäyttöisellä antiseptisellä vanulapulla noudattaen aseptistä tekniikkaa.
- Vedä ruiskuun 0,2 ml 5–11-vuotiaille lapsille tarkoitettua Comirnaty Omicron XBB.1.5 -valmistetta.  
Jotta yhdestä injektiopullosta saataisiin vedettyä kymmenen annosta, on **käytettävä pienen kuolleen tilavuuden ruiskuja ja/tai neuloja**. Ruisku- ja neulayhdistelmän kuollut tilavuus ei saa olla yli 35 mikrolitraa. Jos käytetään vakioruiskuja ja -neuloja, liuosta ei ehkä ole riittävästi, jotta yhdestä injektiopullosta voitaisiin vetää kymmenes annos.
- Jokaisessa annoksessa on oltava 0,2 ml rokotetta.

- Jos injektiopullossa jäljellä olevasta määrästä ei voida saada täyttä 0,2 ml:n annosta, hävitä injektiopullo ja mahdollinen yli jäänyt määrä.
- Hävitä käyttämätön rokote 12 tunnin sisällä laimennuksesta.

**Hävittäminen**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

### Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mikrogrammaa/annos injektioneste, dispersio 5–11-vuotiaat lapset COVID-19-mRNA-rokote rakstotsinameraami

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista lapsesi mahdollisesti saamista haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin lapsesi saa tämän rokotteen, sillä se sisältää lapsellesi tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lapsesi lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset lapsellasi haittavaikutuksia, kerro niistä lapsesi lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

**Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Comirnaty Omicron XBB.1.5 on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin lapsesi saa Comirnaty Omicron XBB.1.5 -valmistetta
3. Miten Comirnaty Omicron XBB.1.5 -valmistetta annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Comirnaty Omicron XBB.1.5 -valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä Comirnaty Omicron XBB.1.5 on ja mihin sitä käytetään**

Comirnaty Omicron XBB.1.5 on rokote, jota käytetään ehkäisemään SARS-CoV-2-viruksen aiheuttamaa COVID-19-tautia. Sitä annetaan 5-11-vuotiaille lapsille.

Rokote saa immuunijärjestelmän (elimistön luontaisen puolustuksen) tuottamaan vasta-aineita ja verisoluja, jotka taistelevat virusta vastaan ja siten suojaavat COVID-19:ltä.

Koska Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mikrogrammaa/annos injektioneste, dispersio ei sisällä virusta immunitetin tuottamiseen, lapsesi ei voi saada siitä COVID-19-tautia.

Tätä rokotetta on käytettävä virallisten suositusten mukaisesti.

#### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin lapsesi saa Comirnaty Omicron XBB.1.5 -valmistetta**

**Comirnaty Omicron XBB.1.5 -valmistetta ei saa antaa**

- jos lapsesi on allerginen vaikuttavalle aineelle tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

**Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele lapsesi lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin lapsesi saa rokotteen, jos

- lapsellasi on joskus ollut vaikea allerginen reaktio tai hengitysvaikeuksia muiden rokotteiden pistämisen jälkeen tai kun hän aiemmin sai tämän rokotteen
- rokotuksen saaminen hermostuttaa lastasi tai hän on joskus pyörtynyt neulanpiston jälkeen
- lapsellasi on vaikea sairaus tai infektio ja korkea kuume. Lapsesi voi kuitenkin saada rokotteen,

- jos hänellä on lievä kuume tai ylähengitysteiden infektio, kuten nuhakuume.
- lapsellasi on verenvuoto-ongelma, hän saa helposti mustelmia tai hän käyttää lääkettä veren hyytymisen estämiseen
  - lapsellasi on heikentynyt immuunijärjestelmä sairauden, kuten HIV-infektion, vuoksi, tai lapsellasi on lääkitys, kuten kortikosteroidilääkitys, joka vaikuttaa immuunijärjestelmään.

Comirnaty-rokotteen antamisen jälkeen sydänlihastulehduksen ja sydänpussitulehduksen (sydämen ulkoisen kalvon tulehdus) riski on suurentunut (ks. kohta 4). Nämä sairaudet voivat kehittyä jo muutaman päivän kuluessa rokotuksesta, ja ne ovat esiintyneet pääasiassa 14 päivän kuluessa. Niitä on havaittu useimmiten toisen rokotuksen jälkeen ja yleisimmin nuorilla miehillä. Sydänlihastulehduksen ja sydänpussitulehduksen riski vaikuttaa olevan pienempi 5–11-vuotiailla kuin 12–17-vuotiailla. Useimmat sydänlihastulehduksen tai sydänpussitulehduksen saaneet potilaat toipuvat. Joissakin tapauksissa tarvittiin tehohoitoa, ja kuolemaan johtaneita tapauksia on todettu. Rokotuksen jälkeen on tarkkailtava sydänlihastulehduksen ja sydänpussitulehduksen oireita, kuten hengenahdistusta, sydämentykytystä ja rintakipua, ja hakeuduttava välittömästi lääkäriin, jos niitä ilmenee.

Kuten mikään rokote, Comirnaty Omicron XBB.1.5 -valmistekaan ei ehkä täysin suojaa kaikkia, jotka rokotuksen saavat, eikä sitä tiedetä, kuinka pitkään lapsesi suoja kestää.

Comirnaty Omicron XBB.1.5 -rokotteen teho voi olla heikompi immuunipuutteisilla henkilöillä. Jos lapsesi on immuunipuutteinen, hän saattaa saada lisää Comirnaty Omicron XBB.1.5 -annoksia. Tällöin lapsesi on syytä noudattaa jatkossakin varotoimenpiteitä COVID-19-tartunnan ehkäisemiseksi. Lisäksi henkilöt, joiden kanssa lapsesi on läheisessä kanssakäymisessä, tulee rokottaa asianmukaisesti. Keskustele lapsesi lääkärin kanssa asianmukaisista yksilöllisistä suosituksista.

### **Lapset**

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mikrogrammaa/annos injektioneste, dispersio -valmistetta ei suositella alle 5-vuotiaille lapsille.

Valmisteesta on olemassa pediatria annosmuotoja, jotka on tarkoitettu 6 kuukauden – 4 vuoden ikäisille lapsille ja imeväisille. Katso lisätietoja muiden annosmuotojen pakkausselosteesta.

Rokotetta ei suositella alle 6 kuukauden ikäisille imeväisille.

### **Muut lääkevalmisteet ja Comirnaty Omicron XBB.1.5**

Kerro lapsesi lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos lapsesi parhaillaan käyttää, on äskettäin käyttänyt tai saattaa käyttää muita lääkkeitä tai on äskettäin saanut jonkin toisen rokotteen.

### **Raskaus ja imetys**

Jos lapsesi on raskaana, kerro siitä lapsesi lääkärille, sairaanhoitajalle tai apteekkihenkilökunnalle ennen tämän rokotteen käyttöä lapsellesi.

Comirnaty Omicron XBB.1.5 valmisteen käytöstä raskauden aikana ei ole vielä tietoja. Suuri määrä tietoja raskaana olevista naisista, jotka saivat ensimmäisen hyväksytyn Comirnaty-rokotteen toisen tai kolmannen raskauskolmanneksen aikana, ei kuitenkaan viittaa raskauteen tai vastasyntyneeseen kohdistuviin haittavaikutuksiin. Vaikka tiedot ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana saadun rokotteen vaikutuksista raskauteen ja vastasyntyneeseen ovat rajallisia, keskenmenon riskissä ei ole havaittu muutoksia. Comirnaty Omicron XBB.1.5 -valmistetta voidaan käyttää raskauden aikana.

Comirnaty Omicron XBB.1.5 -valmisteen käytöstä imetyksen aikana ei ole vielä tietoja. Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia vaikutuksia ei kuitenkaan ole odotettavissa. Tiedot ensimmäisen hyväksytyn Comirnaty-rokotteen saamisen jälkeen imettäneistä naisista eivät ole osoittaneet haittavaikutusten riskiä imetetyillä vastasyntyneillä/imeväisillä. Comirnaty Omicron XBB.1.5 -valmistetta voidaan käyttää imetyksen aikana.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Jotkin kohdassa 4 (Mahdolliset haittavaikutukset) mainituista rokotuksen vaikutuksista voivat väliaikaisesti vaikuttaa lapsesi ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn tai esimerkiksi kykyyn pyöräillä. Odota, kunnes vaikutukset ovat lakaneet, ennen kuin lapsesi palaa toimiin, jotka vaativat valppautta.

### **3. Miten Comirnaty Omicron XBB.1.5 -valmistetta annetaan**

Comirnaty Omicron XBB.1.5 annetaan 0,3 ml:n injektiona lapsesi olkavarren lihakseen.

Lapsesi saa yhden injektion riippumatta siitä, onko hän saanut COVID-19-rokotteen aikaisemmin.

Jos lapsesi on rokotettu aikaisemmin COVID-19-rokotteella, hänen ei pidä saada Comirnaty Omicron XBB.1.5 -annosta ennen kuin viimeisimmästä annoksesta on kulunut vähintään 3 kuukautta.

Jos lapsesi on immuunipuutteinen, hän voi saada lisää Comirnaty Omicron XBB.1.5 -annoksia.

Jos sinulla on kysymyksiä Comirnaty Omicron XBB.1.5 -valmisteesta, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

### **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki rokotteet, tämäkin rokote voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

**Hyvin yleiset haittavaikutukset:** voi ilmetä useammalla kuin yhdellä henkilöllä 10 henkilöstä

- pistoskohta: kipu, turvotus
- väsymys, päänsärky
- lihaskipu, nivelsärky
- vilunväristykset, kuume
- ripuli

**Yleiset haittavaikutukset:** voi ilmetä enintään yhdellä henkilöllä 10 henkilöstä

- pahoinvointi, oksentelu
- pistoskohdan punoitus ("hyvin yleinen" 5–11-vuotiailla)
- suurentuneet imusolmukkeet (esiintyy useammin tehosteannoksen jälkeen)

**Melko harvinaiset haittavaikutukset:** voi ilmetä enintään yhdellä henkilöllä 100 henkilöstä

- huonovointisuus, voimattomuus tai energian puute / uneliaisuus
- käsivarsikipu
- unettomuus
- pistämiskohdan kutina
- allergiset reaktiot, kuten ihottuma tai kutina
- voimattomuus tai energian puute / uneliaisuus
- ruokahalun heikentyminen
- heitehuimaus
- liihakiloilu, yöhikoilu

**Harvinaiset haittavaikutukset:** voi ilmetä enintään yhdellä henkilöllä 1 000 henkilöstä

- ohimenevä yksipuolinen kasvojen roikkuminen
- allergiset reaktiot, kuten nokkosihottuma tai kasvojen turvotus

**Hyvin harvinaiset haittavaikutukset:** voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10 000 henkilöstä

- sydänlihastulehdus (myokardiitti) tai sydänpussitulehdus (perikardiitti), jotka voivat aiheuttaa hengenahdistusta, sydämentykytystä tai rintakipua

**Tuntematon:** koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin

- vaikea allerginen reaktio
- rokotetun raajan voimakas turvotus
- kasvojen turvotus (kasvojen turvotusta saattaa esiintyä potilailla, joille on aiemmin annettu ihonalaisia täyteaineinjektioita kasvoihin)
- ihoreaktio, joka aiheuttaa iholle punaisia täpliä tai läiskiä, joiden muoto saattaa muistuttaa maalitaulua (tummanpunainen keskiosa, jota ympäröivät vaaleammat punertavat renkaat) (erythema multiforme)
- epätavalliset tuntemukset iholla, kuten pistely tai kihelmöinti (parestesia)
- tuntoaistin heikentyminen etenkin iholla (hypestesia)

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset lapsellasi haittavaikutuksia, kerro niistä lapsesi lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Sisällytä ilmoitukseen eränumero, jos tiedät sen. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## **5. Comirnaty Omicron XBB.1.5 -valmisteen säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Seuraavat tiedot säilytyksestä, viimeisestä käyttöpäivästä, käytöstä ja käsittelystä on tarkoitettu terveydenhuollon ammattilaisille.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän ”EXP” jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä pakastettuna lämpötilassa  $-90...-60$  °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Rokote vastaanotetaan pakastettuna lämpötilassa  $-90...-60$  °C. Pakastettua rokotetta voi säilyttää vastaanottamisen jälkeen joko lämpötilassa  $-90...-60$  °C tai  $2-8$  °C.

Kerta-annosinjektiopullot: Kun rokotetta säilytetään pakastettuna lämpötilassa  $-90...-60$  °C, 10 kerta-annosinjektiopulloa sisältävä rokotepakkaus voidaan sulattaa lämpötilassa  $2-8$  °C kahdessa tunnissa tai yksittäiset injektiopullot voidaan sulattaa huoneenlämmössä (enintään  $30$  °C) 30 minuutissa.

Moniannosinjektiopullot: Kun rokotetta säilytetään pakastettuna lämpötilassa  $-90...-60$  °C, 10 rokotteen pakkaus voidaan sulattaa lämpötilassa  $2-8$  °C kuudessa tunnissa tai yksittäiset injektiopullot voidaan sulattaa huoneenlämmössä (enintään  $30$  °C) 30 minuutissa.

Sulatetut injektiopullot: Kun avaamaton injektiopullo on poistettu pakastimesta, sitä voidaan säilyttää ja kuljettaa jääkaapissa lämpötilassa  $2-8$  °C enintään 10 viikon pituisen jakson ajan, jos pakkaukseen painettu viimeinen käyttöpäivämäärä (EXP) ei ylitä. Ulkopakkaukseen on merkittävä uusi hävityspäivämäärä lämpötilassa  $2-8$  °C. Kun rokotetta on sulatettu, sitä ei saa pakastaa uudelleen.

Ennen käyttöä avaamattomia injektiopulloja voi säilyttää enintään 12 tuntia lämpötilassa  $8-30$  °C.

Sulatettuja injektiopulloja voi käsitellä huoneenvalossa.



Avatut injektiopullot: Ensimmäisen annoksen ottamisen jälkeen rokotetta on säilytettävä lämpötilassa 2–30 °C, ja se on käytettävä 12 tunnin sisällä, mukaan lukien enintään 6 tunnin pituinen kuljetusaika. Käyttämättömät rokotteet on hävitettävä.

Tätä rokotetta ei saa käyttää, jos liuoksessa näkyy hiukkasia tai värimuutoksia.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## 6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### Mitä Comirnaty Omicron XBB.1.5 sisältää

- COVID-19-mRNA-rokotteen (nukleosidimuokattu) vaikuttava aine on rakstotsinameraani.
  - Kerta-annosinjektiopullo sisältää yhden 0,3 ml:n annoksen, jossa kussakin on 10 mikrogrammaa rakstotsinameraania.
  - Moniannosinjektiopullo sisältää kuusi 0,3 ml:n annosta, jossa kussakin on 10 mikrogrammaa rakstotsinameraania.
- Muut aineet ovat:
  - ((4-hydroksibutyryyli)atsanediyyli)di(heksaani-6,1-diyyli)di(2-heksyyliidekanoaatti) (ALC-0315)
  - 2-[(polyetyleeniglykoli)-2000]-N,N-ditetradekyyliasetamidi (ALC-0159)
  - 1,2-distearoyyli-sn-glysero-3-fosfokoliini (DSPC)
  - Kolesteroli
  - Trometamoli
  - Trometamolihydrokloridi
  - Sakkaroosi
  - Injektionesteisiin käytettävä vesi

### Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Rokote on väritön tai hieman opalisoiva dispersio (pH: 6,9–7,9), joka toimitetaan joko:

- yhden annoksen kerta-annosinjektiopullossa, joka on 2 ml:n läpinäkyvä injektiopullo (tyypin I lasia). Injektiopullossa on kumitulppa ja sininen napsautuskorkki sekä alumiinitiiviste; tai
- kuuden annoksen moniannosinjektiopullossa, joka on 2 ml:n läpinäkyvä injektiopullo (tyypin I lasia). Injektiopullossa on kumitulppa ja sininen napsautuskorkki sekä alumiinitiiviste.

Kerta-annosinjektiopullon pakkauskoko: 10 injektiopulloa

Moniannosinjektiopullon pakkauskoko: 10 injektiopulloa

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### Myyntiluvan haltija

BioNTech Manufacturing GmbH  
An der Goldgrube 12  
55131 Mainz  
Saksa  
Puhelin: +49 6131 9084-0  
Faksi: +49 6131 9084-2121  
service@biontech.de

### Valmistajat

BioNTech Manufacturing GmbH  
Kupferbergterrasse 17 - 19  
55116 Mainz  
Saksa

Pfizer Manufacturing Belgium NV  
Rijksweg 12

Puurs-Sint-Amunds, 2870  
Belgia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

- **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

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**

Skannaa koodi mobiililaitteella, jotta saat pakkausselosteen eri kielillä.



URL: [www.comirnatyglobal.com](http://www.comirnatyglobal.com)

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla:  
<http://www.ema.europa.eu>

---

**Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:**

Comirnaty Omicron XBB.1.5 on annettava lihakseen yksittäisenä 0,3 ml:n annoksena aikaisemmasta

COVID-19-rokotusstatuksesta riippumatta.

Jos henkilö on aikaisemmin rokotettu COVID-19-rokotteella, Comirnaty Omicron XBB.1.5 on annettava vähintään 3 kuukautta viimeisimmän COVID-19-rokoteannoksen jälkeen.

Vaikeasti immuunipuutteisille henkilöille voidaan antaa lisäannoksia.

### Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

### Käsittelyohjeet ennen käyttöä

Terveystieteiden ammattilaisen on valmistettava Comirnaty Omicron XBB.1.5 aseptisellä tekniikalla, jotta valmistetun dispersion steriiliys voidaan varmistaa.

- **Tarkista**, että injektiopullossa on **muovinen sininen korkki** ja että valmisteen nimi on **Comirnaty Omicron XBB.1.5 (10 mikrogrammaa)/annos injektioneste, dispersio** (5–11-vuotiaat lapset).
- Jos injektiopullossa on toisen valmisteen nimi etiketissä, katso kyseisen valmistemuodon valmisteyhteenvetoa.
- Jos injektiopullo säilytetään pakastettuna, sisältö on sulatettava ennen käyttöä. Pakastetut injektiopullot on siirrettävä sulamaan tilaan, jonka lämpötila on 2–8 °C. Injektiopullojen on oltava kokonaan sulaneita ennen käyttöä.
  - Kerta-annosinjektiopullot: 10 kerta-annosinjektiopullon sisältävän pakkauksen sulamiseen voi kulua 2 tuntia.
  - Moniannosinjektiopullot: 10 moniannosinjektiopullon sisältävän pakkauksen sulamiseen voi kulua 6 tuntia.
- Kun injektiopullot siirretään säilytykseen lämpötilaan 2–8 °C, pahvikotelon viimeinen käyttöpäivä on päivitettävä.
- Avaamattomat injektiopullot voidaan **säilyttää enintään 10 viikon ajan lämpötilassa 2–8 °C**, jos pakkaukseen painettu viimeinen käyttöpäivämäärä (EXP) ei ylitä.
- Yksittäisiä pakastettuja injektiopulloja voi vaihtoehtoisesti sulattaa 30 minuutin ajan enintään 30 °C:n lämpötilassa.
- Ennen käyttöä avaamatonta injektiopullon voidaan säilyttää korkeintaan 12 tuntia enintään 30 °C:n lämpötilassa. Sulatettuja injektiopulloja voi käsitellä huoneenvalossa.

### 0,3 ml:n annosten valmisteleminen

- Sekoita kääntelemällä varovasti ylösalaisin 10 kertaa ennen käyttöä. Ei saa ravistaa.
- Ennen sekoitusta sulatettu dispersio voi sisältää valkoisia tai vaaleita läpinäkymättömiä hajanaisia hiukkasia.
- Sekoittamisen jälkeen rokotteen pitäisi olla väritöntä tai hieman opalisoivaa dispersiota, jossa ei näy hiukkasia. Älä käytä rokotetta, jos siinä näkyy hiukkasia tai värimuutoksia.
- Tarkista, onko kyseessä kerta- vai moniannosinjektiopullon, ja noudata soveltuvia alla olevia ohjeita:
  - Kerta-annosinjektiopullot
    - Vedä yksi 0,3 ml:n annos rokotetta.
    - Hävitä injektiopullon ja mahdollinen yli jäänyt määrä.
  - Moniannosinjektiopullot
    - Yksi moniannosinjektiopullon sisältää kuusi 0,3 ml:n annosta.
    - Puhdista injektiopullon tulppa kertakäyttöisellä antiseptisellä vanulapulla noudattaen aseptistä tekniikkaa.
    - Vedä ruiskuun 0,3 ml Comirnaty Omicron XBB.1.5 -valmistetta 5–11-vuotiaille lapsille.

Jotta yhdestä injektiopullosta saataisiin vedettyä kuusi annosta, on käytettävä **pienen kuolleiden tilavuuden ruiskuja ja/tai neuloja**. Ruisku- ja neulayhdistelmän kuollut tilavuus ei saa olla yli 35 mikrolitraa. Jos käytetään vakioruiskuja ja -neuloja, liuosta ei ehkä ole riittävästi, jotta yhdestä injektiopullosta voitaisiin vetää kuusi annosta.

- Jokaisessa annoksessa on oltava 0,3 ml rokotetta.
- Jos injektiopullossa jäljellä olevasta määrästä ei voida saada täyttä 0,3 ml:n annosta, hävitä injektiopullo ja mahdollinen yli jäänyt määrä.
- Kirjaa asianomainen päivämäärä/kellonaika injektiopulloon. Hävitä käyttämätön rokote 12 tunnin sisällä ensimmäisen annoksen ottamisesta.

**Hävittäminen**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

### Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 mikrogrammaa/annos injektiokonsentraatti, dispersiota varten 6 kuukauden – 4 vuoden ikäiset lapset ja imeväiset COVID-19-mRNA-rokote rakstotsinameraami

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista lapsesi mahdollisesti saamista haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

#### **Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin lapsesi saa tämän rokotteen, sillä se sisältää lapsellesi tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lapsesi lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset lapsellasi haittavaikutuksia, kerro niistä lapsesi lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

#### **Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Comirnaty Omicron XBB.1.5 on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin lapsesi saa Comirnaty Omicron XBB.1.5 -valmistetta
3. Miten Comirnaty Omicron XBB.1.5 -valmistetta annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Comirnaty Omicron XBB.1.5 -valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä Comirnaty Omicron XBB.1.5 on ja mihin sitä käytetään**

Comirnaty Omicron XBB.1.5 on rokote, jota käytetään ehkäisemään SARS-CoV-2-viruksen aiheuttamaa COVID-19-tautia.

Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 mikrogrammaa/annos injektiokonsentraatti, dispersiota varten annetaan 6 kuukauden – 4 vuoden ikäisille lapsille ja imeväisille.

Rokote saa immuunijärjestelmän (elimistön luontaisen puolustuksen) tuottamaan vasta-aineita ja verisoluja, jotka taistelevat virusta vastaan ja siten suojaavat COVID-19:ltä.

Koska Comirnaty Omicron XBB.1.5 ei sisällä virusta immuniteetin tuottamiseen, lapsesi ei voi saada siitä COVID-19-tautia.

Tätä rokotetta on käytettävä virallisten suositusten mukaisesti.

#### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin lapsesi saa Comirnaty Omicron XBB.1.5 -valmistetta**

##### **Comirnaty Omicron XBB.1.5 -valmistetta ei saa antaa**

- jos lapsesi on allerginen vaikuttavalle aineelle tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

##### **Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele lapsesi lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin lapsesi saa rokotteen, jos

- lapsellasi on joskus ollut vaikea allerginen reaktio tai hengitysvaikeuksia muiden rokotteiden pistämisen jälkeen tai kun aiemmin sait tämän rokotteen

- rokotuksen saaminen hermostuttaa lastasi tai hän on joskus pyörtynyt neulanpiston jälkeen
- lapsellasi on vaikea sairaus tai infektio ja korkea kuume. Lapsesi voi kuitenkin saada rokotteen, jos hänellä on lievä kuume tai ylähengitysteiden infektio, kuten nuhakuume
- lapsellasi on verenvuoto-ongelma, hän saa helposti mustelmia tai käyttää lääkettä veren hyytymisen estämiseen
- lapsellasi on heikentynyt immuunijärjestelmä sairauden, kuten HIV-infektion, vuoksi, tai lääkitys, kuten kortikosteroidilääkitys, joka vaikuttaa immuunijärjestelmään.

Comirnaty-rokotteen antamisen jälkeen sydänlihastulehduksen ja sydänpussitulehduksen (sydämen ulkoisen kalvon tulehdus) riski on suurentunut (ks. kohta 4). Nämä sairaudet voivat kehittyä jo muutaman päivän kuluessa rokotuksesta, ja ne ovat esiintyneet pääasiassa 14 päivän kuluessa. Niitä on havaittu useimmiten toisen rokotuksen jälkeen ja yleisimmin nuorilla miehillä.

Sydänlihastulehduksen ja sydänpussitulehduksen riski vaikuttaa olevan pienempi 5–11-vuotiailla kuin 12–17-vuotiailla. Useimmat sydänlihastulehduksen tai sydänpussitulehduksen saaneet potilaat toipuvat. Joissakin tapauksissa tarvittiin tehohoitoa, ja kuolemaan johtaneita tapauksia on todettu. Rokotuksen jälkeen on tarkkailtava sydänlihastulehduksen ja sydänpussitulehduksen oireita, kuten hengenahdistusta, sydämentykytystä ja rintakipua, ja hakeuduttava välittömästi lääkäriin, jos niitä ilmenee.

Kuten mikään rokote, Comirnaty Omicron XBB.1.5 -valmistekaan ei ehkä täysin suojaa kaikkia, jotka rokotuksen saavat, eikä sitä tiedetä, kuinka pitkään lapsesi suoja kestää.

Comirnaty-valmisteen teho saattaa olla tavallista heikompi immuunipuutteisilla henkilöillä. Jos lapsesi on immuunipuutteinen, hän saattaa saada lisää Comirnaty-annoksia. Tällöin lapsesi on syytä noudattaa jatkossakin varotoimenpiteitä COVID-19-tartunnan ehkäisemiseksi. Lisäksi henkilöt, joiden kanssa lapsesi on läheisessä kanssakäymisessä, tulee rokottaa asianmukaisesti. Keskustele lapsesi lääkärin kanssa asianmukaisista yksilöllisistä suosituksista.

### **Lapset**

Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 mikrogrammaa/annos injektiokonsentraatti, dispersiota varten -valmistetta ei suositella 5–11 vuoden ikäisille lapsille.

Valmisteesta on olemassa pediatria annosmuotoja, jotka on tarkoitettu 5–11 vuoden ikäisille lapsille. Katso lisätietoja muiden annosmuotojen pakkausselosteesta.

Rokotetta ei suositella alle 6 kuukauden ikäisille imeväisille.

### **Muut lääkevalmisteet ja Comirnaty Omicron XBB.1.5**

Kerro lapsesi lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos lapsesi käyttää parhaillaan, on äskettäin käyttänyt tai saattaa käyttää muita lääkkeitä tai on äskettäin saanut jonkin toisen rokotteen.

### **Raskaus ja imetys**

Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 mikrogrammaa/annos injektiokonsentraattia, dispersiota varten, ei ole tarkoitettu yli 5 vuoden ikäisille henkilöille.

Katso tiedot käytöstä yli 5 vuoden ikäisillä henkilöillä muiden annosmuotojen pakkausselosteista.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Jotkin kohdassa 4 (Mahdolliset haittavaikutukset) mainituista rokotuksen vaikutuksista voivat väliaikaisesti vaikuttaa lapsesi koneidenkäyttökykyyn tai esimerkiksi kykyyn pyöräillä. Odota, kunnes vaikutukset ovat lakanneet, ennen kuin lapsesi palaa toimiin, jotka vaativat valppautta.

## **3. Miten Comirnaty Omicron XBB.1.5 -valmistetta annetaan**

Jos imeväisesi on 6 kuukauden – alle 12 kuukauden ikäinen, Comirnaty Omicron XBB.1.5 annetaan hänelle laimentamisen jälkeen 0,2 ml:n injektiona reiden lihakseen. Jos imeväisesi tai lapsesi on yksi

vuotta täyttänyt tai sitä vanhempi, Comirnaty Omicron XBB.1.5 annetaan laimentamisen jälkeen 0,2 ml:n injektiona joko reiden tai olkavarren lihakseen.

Jos lapsesi ei ole suorittanut loppuun COVID-19-perusrokotesarjaa tai hän ei ole saanut aikaisemmin COVID-19-tartuntaa, lapsesi saa enintään 3 injektiota (niiden annosten kokonaismäärä, joka tarvitaan perussarjaan). On suositeltavaa, että toinen annos saadaan 3 viikon kuluttua ensimmäisestä annoksesta ja kolmas annos aikaisintaan 8 viikon kuluttua toisesta annoksesta perussarjan viimeistelemiseksi.

Jos lapsesi on aikaisemmin suorittanut loppuun COVID-19-perusrokotesarjan tai hänellä on ollut COVID-19, lapsesi saa yhden injektion. Jos lapsesi rokotettiin aikaisemmin COVID-19-rokotteella, lapsesi ei pidä saada Comirnaty Omicron XBB.1.5 -annosta ennen kuin vähintään 3 kuukautta on kulunut viimeisimmästä annoksesta.

Jos lapsesi täyttää 5 vuotta perussarjan eri annosten välillä, hänelle annetaan perussarja loppuun samalla 3 mikrogramman annostasolla.

Jos lapsesi on immuunipuutteinen, hän voi saada lisää Comirnaty Omicron XBB.1.5 -annoksia.

### **Vaihtokelpoisuus**

Lapsesi saattaa saada joko Comirnaty-, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5- tai Comirnaty Omicron XBB.1.5 -valmisteen (tai yhdistelmän) perussarjaa varten. Lapsesi ei pidä saada enempää kuin perussarjaan tarvittavien annosten kokonaismäärä. Lapsellesi pitää antaa perussarja vain kerran.

Jos sinulla on kysymyksiä Comirnaty Omicron XBB.1.5 -valmisteesta, käänny lapsesi lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

## **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki rokotteet, tämäkin rokote voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

**Hyvin yleiset haittavaikutukset:** voi ilmetä useammalla kuin yhdellä henkilöllä 10 henkilöstä

- ärtyisyys (6 kuukauden – alle 2 vuoden ikäiset)
- pistoskohta: kipu/aristus, turvotus
- väsymys, päänsärky
- uneliaisuus (6 kuukauden – alle 2 vuoden ikäiset)
- lihaskipu, nivelsärky
- vilunväristykset, kuume
- ripuli

**Yleiset haittavaikutukset:** voi ilmetä enintään yhdellä henkilöllä 10 henkilöstä

- pahoinvointi, oksentelu
- pistoskohdan punoitus (6 kuukauden – 11 vuoden ikäisillä hyvin yleinen)
- suurentuneet imusolmukkeet (esiintyy useammin tehosteannoksen jälkeen)

**Melko harvinaiset haittavaikutukset:** voi ilmetä enintään yhdellä henkilöllä 100 henkilöstä

- huonovointisuus, voimattomuus tai energian puute / uneliaisuus
- käsivarsikipu
- unettomuus
- pistämiskohdan kutina
- allergiset reaktiot, kuten ihottuma (6 kuukauden – alle 2 vuoden ikäisillä yleinen) tai kutina
- ruokahalun heikentyminen (6 kuukauden – alle 2 vuoden ikäisillä hyvin yleinen)
- heitehuimaus
- liikahikoilu, yöhikoilu

**Harvinaiset haittavaikutukset:** voi ilmetä enintään yhdellä henkilöllä 1 000 henkilöstä

- ohimenevä yksipuolinen kasvojen roikkuminen
- allergiset reaktiot, kuten nokkosihottuma tai kasvojen turvotus

**Hyvin harvinaiset haittavaikutukset:** voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10 000 henkilöstä

- sydänlihastulehdus (myokardiitti) tai sydänpussitulehdus (perikardiitti), jotka voivat aiheuttaa hengenahdistusta, sydämentykytystä tai rintakipua

**Tuntematon:** koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin

- vaikea allerginen reaktio
- rokotetun raajan voimakas turvotus
- kasvojen turvotus (kasvojen turvotusta saattaa esiintyä potilailla, joille on aiemmin annettu ihonalaisia täyteaineinjektioita kasvoihin)
- ihoreaktio, joka aiheuttaa iholle punaisia täpliä tai läiskiä, joiden muoto saattaa muistuttaa maalitaulua (tummanpunainen keskiosa, jota ympäröivät vaaleammat punertavat renkaat) (erythema multiforme)
- epätavalliset tuntemukset iholla, kuten pistely tai kihelmöinti (parestesia)
- tuntoaistin heikentyminen etenkin iholla (hypestesia)

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset lapsellasi haittavaikutuksia, kerro niistä lapsen lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Sisällytä ilmoitukseen eränumero, jos tiedät sen. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## **5. Comirnaty Omicron XBB.1.5 -valmisteen säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Seuraavat tiedot säilytyksestä, viimeisestä käyttöpäivästä, käytöstä ja käsittelystä on tarkoitettu terveydenhuollon ammattilaisille.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän ”EXP” jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä pakastettuna lämpötilassa  $-90...-60$  °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Rokote vastaanotetaan pakastettuna lämpötilassa  $-90...-60$  °C. Pakastettua rokotetta voi säilyttää vastaanottamisen jälkeen joko lämpötilassa  $-90...-60$  °C tai  $2-8$  °C.

Kun rokotetta säilytetään pakastettuna lämpötilassa  $-90...-60$  °C, 10 rokotteen pakkaus voidaan sulattaa lämpötilassa  $2-8$  °C kahdessa tunnissa tai yksittäiset injektiopullot voidaan sulattaa huoneenlämmössä (enintään  $30$  °C) 30 minuutin ajan.

Kun avaamaton injektiopullo on poistettu pakastimesta, sitä voidaan säilyttää ja kuljettaa jääkaapissa lämpötilassa  $2-8$  °C enintään 10 viikon ajan, jos pakkaukseen painettu viimeinen käyttöpäivämäärä (EXP) ei ylitä. Ulkopakkaukseen on merkittävä uusi hävityspäivämäärä lämpötilassa  $2-8$  °C. Kun rokotetta on sulatettu, sitä ei saa pakastaa uudelleen.

Ennen käyttöä avaamattomia injektiopulloja voi säilyttää enintään 12 tuntia lämpötilassa  $8-30$  °C.

Sulatettuja injektiopulloja voi käsitellä huoneenvalossa.



Laimennuksen jälkeen rokotetta on kuljetettava lämpötilassa 2–30 °C, ja se on käytettävä 12 tunnin sisällä, mukaan lukien enintään 6 tunnin pituinen kuljetusaika. Käyttämättömät rokotteet on hävitettävä.

Tätä rokotetta ei saa käyttää, jos laimennetussa liuoksessa näkyy hiukkasia tai värimuutoksia.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## 6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### Mitä Comirnaty Omicron XBB.1.5 sisältää

- COVID-19-mRNA-rokotteen (nukleosidimuokattu) vaikuttava aine on rakstotsinameraani. Laimennuksen jälkeen injektiopullo sisältää kymmenen 0,2 ml:n annosta, jossa kussakin on 3 mikrogrammaa rakstotsinameraania.
- Muut aineet ovat:
  - ((4-hydroksibutyyli)atsanediyyli)di(heksaani-6,1-diyyli)di(2-heksyylidekanoaatti) (ALC-0315)
  - 2-[(polyetyleeniglykoli)-2000]-N,N-ditetradekyyliasetamidi (ALC-0159)
  - 1,2-distearoyyli-sn-glysero-3-fosfokoliini (DSPC)
  - Kolesteroli
  - Trometamoli
  - Trometamolihydrokloridi
  - Sakkarooosi
  - Injektionesteisiin käytettävä vesi

### Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Rokote on valkoinen tai vaalea dispersio (pH: 6,9–7,9) kymmenen annoksen moniannosinjektiopullossa, joka on 2 ml:n läpinäkyvä injektiopullo (tyypin I lasia). Injektiopullossa on kumitulppa ja punaruskea napsautuskorkki sekä alumiinitiiiviste.

Pakkauskoko: 10 injektiopulloa

### Myyntiluvan haltija

BioNTech Manufacturing GmbH  
An der Goldgrube 12  
55131 Mainz  
Saksa  
Puhelin: +49 6131 9084-0  
Faksi: +49 6131 9084-2121  
service@biontech.de

### Valmistajat

BioNTech Manufacturing GmbH  
Kupferbergterrasse 17 - 19  
55116 Mainz  
Saksa

Pfizer Manufacturing Belgium NV  
Rijksweg 12  
Puurs-Sint-Amands, 2870  
Belgia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

- **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg:** Pfizer S.A./N.V.,  
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

- **Bългария:** 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

#### Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Skannaa koodi mobiililaitteella, jotta saat pakkausselosteen eri kielillä.



URL: [www.comirnatyglobal.com](http://www.comirnatyglobal.com)

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla:  
<http://www.ema.europa.eu>.

#### Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

Jos lapsi ei ole suorittanut loppuun COVID-19-perusrokotesarjaa tai hänellä ei ole ollut aikaisemmin SARS-CoV-2-infektiota, Comirnaty Omicron XBB.1.5 on annettava lihakseen laimentamisen jälkeen enintään 3 annoksen perussarjana (perussarjaan tarvittavien annosten kokonaismäärä) (kukin 0,2 ml): toinen annos annetaan 3 viikkoa ensimmäisen annoksen jälkeen ja kolmas annos aikaisintaan 8 viikkoa toisen annoksen jälkeen perussarjan viimeistelemiseksi.

Jos lapsi on suorittanut loppuun COVID-19-perusrokotesarjan tai hänellä on ollut aikaisemmin SARS-CoV-2-infektio, Comirnaty Omicron XBB.1.5 on annettava lihakseen laimentamisen jälkeen

yksittäisenä 0,2 ml:n annoksena. Jos henkilö oli aikaisemmin rokotettu COVID-19-rokotteella, hänen pitää saada Comirnaty Omicron XBB.1.5 -annos aikaisintaan 3 kuukautta viimeisimmän annoksen jälkeen.

Vaikeasti immuunipuutteisille henkilöille voidaan antaa lisäannoksia.

### Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyuden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja erännumero dokumentoitava selkeästi.

### Käsittelyohjeet ennen käyttöä

Terveydenhuollon ammattilaisen on valmistettava Comirnaty Omicron XBB.1.5 aseptisella tekniikalla, jotta valmistetun dispersion steriiliys voidaan varmistaa.

- Tarkista, että injektiopullossa on **muovinen punaruskea korkki** ja valmisteen **nimi on Comirnaty Omicron XBB.1.5 (3 mikrogrammaa)/annos injektiokonsentraatti, dispersiota varten** (6 kuukauden – 4 vuoden ikäiset lapset ja imeväiset).
- Jos injektiopullossa on toisen valmisteen nimi etiketissä, katso kyseisen lääkemuodon valmisteyhteenvetoa.
- Jos injektiopullo säilytetään pakastettuna, se on sulatettava ennen käyttöä. Pakastetut injektiopullot on siirrettävä sulamaan tilaan, jonka lämpötila on 2–8 °C; 10 injektiopullon pakkauksen sulamiseen voi kulua 2 tuntia. Varmista ennen käyttöä, että injektiopullot ovat täysin sulaneita.
- Kun siirrät injektiopullot säilytykseen lämpötilaan 2-8 °C, päivitä kotelossa oleva viimeinen käyttöpäivämäärä.
- Avaamattomia injektiopulloja voi **säilyttää 10 viikkoa lämpötilassa 2-8 °C**, jos pakkaukseen painettu viimeinen käyttöpäivämäärä (EXP) ei ylitä.
- Yksittäisiä pakastettuja injektiopulloja voi vaihtoehtoisesti sulattaa 30 minuutin ajan enintään 30 °C:n lämpötilassa.
- Ennen käyttöä avaamatonta injektiopulloa voidaan säilyttää korkeintaan 12 tuntia enintään 30 °C:n lämpötilassa. Sulatettuja injektiopulloja voi käsitellä huoneenvalossa.

### Laimennus

- Anna sulatetun injektiopullon lämmetä huoneenlämpöiseksi, ja kääntele sitä varovasti 10 kertaa ennen laimentamista. Ei saa ravistaa.
- Ennen laimennusta sulatettu dispersio voi sisältää valkoisia tai vaaleita läpinäkymättömiä hajanaisia hiukkasia.
- Sulatettu rokote on laimennettava alkuperäisessä injektiopullossa **2,2 ml:lla natriumkloridia 9 mg/ml (0,9 %) -injektionesteellä, liuosta varten**, käyttämällä 21 gaugen tai ohuempaa neulaa ja aseptisia tekniikoita.
- Injektiopullon paine on tasattava, ennen kuin neula poistetaan injektiopullosta, vetämällä 2,2 ml ilmaa tyhjään laimennusruiskuun.
- Laimennettua dispersiota on käännettävä varovasti ylösalaisin 10 kertaa. Ei saa ravistaa.
- Laimennetun rokotteen pitäisi olla valkoista tai vaaleaa dispersiota, jossa ei näy hiukkasia. Älä käytä laimennettua rokotetta, jos siinä näkyy hiukkasia tai värimuutoksia.
- Laimennettua rokotetta sisältäviin injektiopulloihin on merkittävä asianmukainen **hävityspäivämäärä ja -kellonaika**.
- **Laimennuksen jälkeen** säilytä lämpötilassa 2-30 °C ja käytä **12 tunnin** kuluessa.
- Laimennettua dispersiota ei saa pakastaa eikä ravistaa. Jos laimennettua dispersiota säilytetään jääkaapissa, sen on annettava lämmetä huoneenlämpöiseksi ennen käyttöä.

### 0,2 ml:n annosten valmisteleminen

- Laimennuksen jälkeen injektiopullo sisältää 2,6 ml rokotetta, josta voidaan vetää kymmenen 0,2 ml:n annosta.
- Puhdista injektiopullon tulppa kertakäyttöisellä antiseptisellä vanulapulla noudattaen aseptista tekniikkaa.
- Vedä ruiskuun 0,2 ml 6 kuukauden – 4 vuoden ikäisille lapsille ja imeväisille tarkoitettua

Comirnaty Omicron XBB.1.5 -valmistetta.

Jotta yhdestä injektiopullosta saataisiin vedettyä kymmenen annosta, on **käytettävä pienen kuolleen tilavuuden ruisku ja/tai neuloja**. Ruisku- ja neulayhdistelmän kuollut tilavuus ei saa olla yli 35 mikrolitraa. Jos käytetään vakioruiskuja ja -neuloja, liuosta ei ehkä ole riittävästi, jotta yhdestä injektiopullosta voitaisiin vetää kymmenes annos.

- Jokaisessa annoksessa on oltava 0,2 ml rokotetta.
- Jos injektiopullossa jäljellä olevasta määrästä ei voida saada täyttä 0,2 ml:n annosta, hävitä injektiopullo ja mahdollinen yli jäänyt määrä.
- Hävitä käyttämätön rokote 12 tunnin sisällä laimennuksesta.

### **Hävittäminen**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.