

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

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Comirnaty JN.1 30 mikrogrammi/annuses süstedispersioon
 Comirnaty JN.1 30 mikrogrammi/annuses süstedispersioon süstlis
 Comirnaty JN.1 10 mikrogrammi/annuses süstedispersioon
 COVID-19 mRNA vaktsiin

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Enne kasutamist mitte lahjendada.

Tabel 1. Comirnaty JN.1 kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis

Ravim	Konteiner	Annuseid konteineris (vt lõigud 4.2 ja 6.6)	Sisaldus annuses
Comirnaty Omicron JN.1 30 mikrogrammi/annuses süstedispersioon	Üheannuseline viaal (halli plastkattega)	Üks 0,3 ml annus	Üks annus (0,3 ml) sisaldab 30 mikrogrammi bretovameraani, COVID-19 mRNA vaktsiini (modifitseeritud nukleosiidiga, lipiidsetes nanoosakestes).
	Mitmeannuseline viaal (2,25 ml) (halli plastkattega)	Kuus 0,3 ml annust	
Comirnaty Omicron JN.1 30 mikrogrammi/annuses süstedispersioon süstlis	Süstel	Üks 0,3 ml annus	
Comirnaty Omicron JN.1 10 mikrogrammi/annuses süstedispersioon	Üheannuseline viaal (sinise plastkattega)	Üks 0,3 ml annus	Üks annus (0,3 ml) sisaldab 10 mikrogrammi bretovameraani, COVID-19 mRNA vaktsiini (modifitseeritud nukleosiidiga, lipiidsetes nanoosakestes).
	Mitmeannuseline viaal (2,25 ml) (sinise plastkattega)	Kuus 0,3 ml annust	

Bretovameraan on üheaheelaline 5'-cap struktuuriga informatsiooni-RNA (*messenger RNA*, mRNA), toodetud *in vitro* rakuvaba transkriptsiooni teel vastavat SARS-CoV-2 (JN.1) viiruse ogavalku (S-valku) kodeerivalt matriits-DNA-lt.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstedispersioon.

Comirnaty Omicron JN.1 30 mikrogrammi/annuses süstedispersioon on valge kuni valkjās dispersioon (pH 6,9...7,9).

Comirnaty Omicron JN.1 10 mikrogrammi/annuses süstedispersioon on selge kuni kergelt pärlelav dispersioon (pH 6,9...7,9).

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Comirnaty JN.1 süstedispersioon on näidustatud 5-aastaste ja vanemate isikute aktiivseks immuniseerimiseks, et ennetada SARS-CoV-2 poolt põhjustatud COVID-19 (vt lõigud 4.2 ja 5.1).

Vaktsiini kasutamine peab toimuma kooskõlas ametlike juhenditega.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

12-aastased ja vanemad isikud

Comirnaty JN.1 30 mikrogrammi/annuses süstedispersioon manustatakse ühekordse 0,3 ml intramuskulaarse süstena 12-aastastele ja vanematele isikutele, olenemata sellest, kas vaksineeritavat on eelnevalt COVID-19 vastu vaksineeritud või mitte (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Isikutele, keda on eelnevalt COVID-19 vastu vaksineeritud, tuleb Comirnaty JN.1 manustada vähemalt 3 kuud pärast COVID-19 vaktsiini viimase annuse saamist.

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

Comirnaty JN.1 10 mikrogrammi/annuses süstedispersioon manustatakse ühe 0,3 ml intramuskulaarse süstena 5...11-aastastele lastele, olenemata sellest, kas vaksineeritavat on eelnevalt COVID-19 vastu vaksineeritud või mitte (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Isikutele, keda on eelnevalt COVID-19 vastu vaksineeritud, tuleb Comirnaty JN.1 manustada vähemalt 3 kuud pärast COVID-19 vaktsiini viimase annuse saamist.

Raske immuunpuudulikkusega isikud

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

Lapsed

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

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

Eakad

Eakatel vanuses ≥ 65 aastat ei ole vaja annust kohandada.

Manustamisviis

Comirnaty JN.1 süstedispersiooni tuleb manustada intramuskulaarselt (vt lõik 6.6). Enne kasutamist mitte lahjendada.

Eelistatud süstekoht on õlavarre deltalihas.

Vaktsiini ei tohi süstida intravaskulaarselt, subkutaanselt ega intradermaalselt.

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

Ettevaatusabinõud enne vaktsiini manustamist vt lõik 4.4.

Vaktsiini ülessulamise, käsitsemise ja hävitamise juhised vt lõik 6.6.

Üheannuselised viaalid

Comirnaty JN.1 üheannuselised viaalid sisaldavad ühte 0,3 ml vaktsiiniannust.

- Tõmmake välja üks 0,3 ml annus Comirnaty JN.1;
- hävitage viaal ja järelejäänud vaktsiin;
- annuse saamiseks ei tohi kokku koguda vaktsiini jääke erinevatest viaalidest.

Mitmeannuselised viaalid

Comirnaty JN.1 mitmeannuselised viaalid sisaldavad kuut 0,3 ml vaktsiiniannust. 6 annuse väljatõmbamiseks ühest viaalist tuleb kasutada väikese tühimahuga süstlaid ja/või nõelu. Süstla ja nõela kombinatsiooni tühimaht ei tohi olla suurem kui 35 mikrolitrit. Standardsete süstalde ja nõelte kasutamise korral ei pruugi ühes viaalis olla kuuenda annuse väljatõmbamiseks piisavalt vaktsiini.

Järgmised nõuded kohalduvad olenemata süstla ja nõela tüübist:

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

Süstlid

- Üks Comirnaty JN.1 üheannuseline süstel sisaldab ühte 0,3 ml vaktsiiniannust.
- Kinnitage süstlile intramuskulaarseks süsteks sobiv nõel ja manustage kogu süstli sisu.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

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

Üldised soovitused

Ülitundlikkus ja anafülaksia

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

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

Müokardiit ja perikardiit

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

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

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

Ärevusega seotud reaktsioonid

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

Kaasuvad haigused

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

Trombotsütopeenia ja hüübimishäired

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

Immuunpuudulikkusega isikud

Ohutust ja immunogeensust on hinnatud piiratud arvu immuunpuudulikkusega isikutel, sh immunosuppressantidega ravi saavatel isikutel (vt lõigud 4.8 ja 5.1). Immuunpuudulikkusega isikutel võib Comirnaty JN.1 olla vähem efektiivne.

Kaitse kestus

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

Vaktsiini efektiivsuse piirangud

Nagu kõikide vaktsiinide puhul, ei pruugi ka Comirnaty JN.1 olla efektiivne kõigil vaksineeritutel. Täieliku kaitse tekkimiseks pärast vaksineerimist võib kuluda kuni 7 päeva.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Comirnaty JN.1 30 mikrogrammi/annuses süstedispersiooni võib manustada samaaegselt hooajalise gripivaktsiiniga.

18-aastastele ja vanematele isikutele võib Comirnaty JN.1 manustada samaaegselt pneumokokkide vastase konjugaatvaktsiiniga.

18-aastastele ja vanematele isikutele võib Comirnaty JN.1 manustada samaaegselt adjuvandita, rekombinantse valgu põhise respiratoor-süntsütiaalse viirusnakkuse (RSV) vastase vaktsiiniga.

65-aastastele ja vanematele isikutele võib Comirnaty JN.1 manustada samaaegselt adjuvandita, rekombinantse valgu põhise respiratoor-süntsütiaalse viirusnakkuse (RSV) vastase vaktsiini ja suures annuses gripivaktsiiniga.

Erinevad süstitavad vaktsiinid tuleb manustada erinevatesse süstekohtadesse.

Comirnaty JN.1 10 mikrogrammi/annuses süstedispersiooni manustamist koos teiste vaktsiinidega ei ole uuritud.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Comirnaty JN.1 kasutamise kohta raseduse ajal andmed veel puuduvad.

Samas, Comirnaty kasutamise kohta rasedatel osalejatel on kliiniliste uuringute andmeid piiratud hulgal (vähem kui 300 raseda andmed). Suur hulk vaatlusandmeid rasedate kohta, keda vaksineeriti algselt heakskiidetud Comirnaty vaktsiiniga raseduse teisel ja kolmandal trimestril, ei ole näidanud ebasoodsa lõpptulemusega raseduste sajenemist. Ehkki andmed raseduse lõpptulemuste kohta pärast vaksineerimist esimesel trimestril on hetkel piiratud, ei ole täheldatud raseduse katkemise riski suurenemist. Loomkatsed ei näita otsest ega kaudset kahjulikku toimet rasedusele, embrüofetaalsele arengule, sünnitusele ega postnataalsele arengule (vt lõik 5.3). Teiste vaktsiinivariantide kohta saadaolevate andmete põhjal võib Comirnaty JN.1 kasutada raseduse ajal.

Imetamine

Comirnaty JN.1 kasutamise kohta imetamise ajal andmed veel puuduvad.

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

Fertiilsus

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

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

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

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Comirnaty JN.1 ohutusandmed on tuletatud eelnevate Comirnaty vaktsiinide ohutusandmetest.

Algselt heakskiidetud Comirnaty vaktsiin

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

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

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

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

Uuringu 3 alarühmas said kokku 2408 last vanuses 5...11 aastat Comirnaty 10 µg tõhustusannuse vähemalt 5 kuud (vahemik 5,3...19,4 kuud) pärast esimese vaksineerimisskeemi lõpetamist. Uuringu 3

II/III faasi alarühma analüüs põhineb kuni 28. veebruarini 2023 kogutud andmetel (jälgimisaja mediaan 6,4 kuud).

Tõhustusannuse üldine ohutusprofiil oli sarnane esmase vaktsineerimiskeemi järgselt täheldatuga. Pärast tõhustusannust olid kõige sagedasemad kõrvaltoimed lastel vanuses 5...11 aastat valu süstekohas (> 60%), väsimus (> 30%), peavalu (> 20%), müalgia, külmavärinad, punetus ja turse süstekohas (> 10%).

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

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

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

Osalejad vanuses ≥ 16 aastat – pärast 2 annust

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

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

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

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

Osalejad vanuses ≥ 12 aastat – pärast tõhustusannust

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

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

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

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

Osalejad vanuses ≥ 12 aastat – pärast järgmisi tõhususannuseid

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

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

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

Tõhususannus pärast esmast vaksineerimist teise müügiluba omava COVID-19 vaktsiiniga
Viies sõltumatus uuringus Comirnaty tõhususannuse kasutamise kohta isikutel, kelle esmane vaksineerimisskeem oli lõpule viidud teise müügiluba omava COVID-19 vaktsiiniga (heteroloogne tõhususannus), uusi ohutusprobleeme ei tuvastatud.

Omikrontüve suhtes kohandatud Comirnaty

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

Uuringu 6 (III faas) alarühmas said 113 osalejat vanuses 5...11 aastat, kes olid eelnevalt saanud 3 Comirnaty annust, 2,6...8,5 kuud pärast 3. annuse saamist Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogrammi) tõhususannuse (neljanda annuse). Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tõhususannuse (neljanda annuse) saanud osalejate jälgimise mediaanaeg oli 6,3 kuud.

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tõhususannuse (neljanda annuse) ohutusprofiil oli sarnane sellele, mida täheldati pärast 3 annust. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed osalejatel vanuses 5...11 aastat olid valu süstekohas ($> 60\%$), väsimus ($> 40\%$), peavalu ($> 20\%$) ja müalgia ($> 10\%$).

12-aastased ja vanemad osalejad – pärast Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tõhususannust (neljandat annust)

Uuringu 5 (II/III faas) alarühmas said 107 osalejat vanuses 12...17 aastat, 313 osalejat vanuses 18...55 aastat ja 306 osalejat vanuses 56 aastat ja vanemad, kes olid eelnevalt saanud 3 Comirnaty annust, 5,4...16,9 kuud pärast 3. annuse saamist Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 mikrogrammi) tõhususannuse (neljanda annuse). Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tõhususannuse (neljanda annuse) saanud osalejate jälgimise mediaanaeg oli vähemalt 1,5 kuud.

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tõhususannuse (neljanda annuse) ohutusprofiil oli sarnane sellele, mida täheldati pärast 3 annust. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed 12-aastastel ja vanematel osalejatel olid valu süstekohas ($> 60\%$), väsimus ($> 50\%$), peavalu ($> 40\%$), müalgia ($> 20\%$), külmavärinad ($> 10\%$) ja artralgia ($> 10\%$).

Comirnaty ja Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 kliinilistes uuringutes ja Comirnaty turuletulekujärgsete kogemuste käigus ≥ 5-aastastel isikutel täheldatud kõrvaltoimete tabel

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

Tabel 2. Comirnaty ja Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 kliiniliste uuringute ja Comirnaty turuletulekujärgsete kogemuste käigus ≥ 5-aastastel isikutel esinenud kõrvaltoimed

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

- 5-aastastel ja vanematel osalejatel teatati lümfadenopaatiast sagedamini pärast tõhusustannust ($\leq 2,8\%$) kui pärast esmase vaktsineerimisskeemi annuseid ($\leq 0,9\%$).
- Urtikaaria ja angioödeemi esinemissagedus oli harv.
- Kliinilise uuringu ohutusalase jälgimisperioodi jooksul seisuga 14. november 2020 teatas neli osalejat COVID-19 mRNA vaktsiini rühmas ägedast perifeerses näonärvihälvatusest. Näonärvihälvatus tekkis 37. päeval pärast 1. annuse saamist (osaleja ei saanud 2. annust) ning 3., 9. ja 48. päeval pärast 2. annuse saamist. Platseeborühmas ägeda perifeerse näonärvihälvatuse (ehk paralüüsi) juhtudest ei teatud.
- Kõrvaltoime tuvastati turuletulekujärgselt.
- Kohaldub vaktsineeritud käsivarrele.
- Teise annuse manustamise järgselt oli pürektsia esinemissagedus suurem kui pärast esimese annuse manustamist.
- Müügiloo andmise järel on teatud näo tursest vaktsiini saanud isikutel, kellel on anamneesis dermatoloogiliste täiteainete süsted.
- Lastel vanuses 5...11 aastat ning immuunpuudulikkusega 5-aastastel ja vanematel osalejatel esines süstekoha punetust sagedamini (väga sage).
- Enamik juhte näis olevat kerged ja ajutised.
- 18-aastastel ja vanematel rasedatel ning 5...18-aastastel immuunpuudulikkusega osalejatel oli oksendamise esinemissageduse kategooria „väga sage“.

Patsientide erirühmad

Rasedatele osalejatele sündinud imikud – pärast Comirnaty 2 annust

Platseebokontrolliga II/III faasi uuringus C4591015 (uuring 9) hinnati kokku 346 rasedat osalejat, kellele manustati Comirnaty't (n = 173) või platseebot (n = 173). Imikuid (Comirnaty: n = 167 või platseebo: n = 168) hinnati kuni 6 kuu jooksul. Ema Comirnaty'ga vaksineerimisega seotud ohutusprobleeme ei tuvastatud.

Immuunpuudulikkusega osalejad (täiskasvanud ja lapsed)

Uuringus C4591024 (uuring 10) manustati Comirnaty't kokku 124-le immuunpuudulikkusega 2-aastasele ja vanemale osalejale (vt lõik 5.1).

Ohutus vaktsiini samaaegsel manustamisel

Manustamine samaaegselt hooajalise gripivaktsiiniga

III faasi uuringus 8 võrreldi 18...64-aastaseid osalejaid, kellele manustati Comirnaty't koos neljavalentse hooajalise inaktiveeritud gripivaktsiiniga (*seasonal inactivated influenza vaccine*, SIIV) ning seejärel ühe kuu möödudes platseebot, osalejatega, kellele manustati inaktiveeritud gripivaktsiini koos platseeboga ning seejärel ühe kuu möödudes ainult Comirnaty't (n = 553...564 osalejat mõlemas rühmas).

Manustamine samaaegselt pneumokokkide vastase konjugaatvaktsiiniga

III faasi uuringus 11 (B7471026) võrreldi 65-aastaseid ja vanemaid osalejaid, kes said Comirnaty tõhustusannuse koos 20-valentse pneumokokkide vastase konjugaatvaktsiiniga (20vPNC) (n = 187), osalejatega, kes said ainult Comirnaty't (n = 185).

Manustamine samaaegselt adjuvandita, rekombinantse valgu põhise RSV vastase vaktsiiniga või adjuvandita, rekombinantse valgu põhise RSV vastase vaktsiini ja suures annuses gripivaktsiiniga

I/II faasi uuringus 12 (C5481001) võrreldi 65-aastaseid ja vanemaid osalejaid, kellele manustati ühte käsivarde samaaegselt Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 ja RSV vastast vaktsiini ning teise käsivarde suur annus neljavalentset gripivaktsiini (n = 158) või platseebot (n = 157), osalejatega, kellele manustati individuaalseid vaktsiine ja platseebot.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Müokardiit ja perikardiit

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

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

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

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kliinilistes uuringutes 16-aastastel ja vanematel osalejatel, kellele manustati kogemata soovitatust kuni 2 korda suurem annus Comirnaty't, reaktogeensuse ega kõrvaltoimete esinemissageduse suurenemist ei esinenud. Esialgse keskses laste kliinilises uuringus tahtmatu üleannustamise juhte ei esinenud. Turuletulekujärgselt on teatatud Comirnaty soovitatust suuremate annuste manustamisest. Üldiselt on üleannustamisega seoses teatatud kõrvaltoimed olnud sarnased Comirnaty teadaolevate kõrvaltoimetega.

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

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

Toimemehhanism

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

Efektiivsus

Omikrontüve suhtes kohandatud Comirnaty

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

Uuringu 6 alarühmas said 103 osalejat vanuses 5...11 aastat, kes olid eelnevalt saanud Comirnaty esmase 2-annuselise vaktsineerimisskeemi ja tõhustusannuse, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tõhustusannuse (neljanda annuse). Tulemused hõlmavad immunogeensuse andmeid uuringu 3 võrdlusalarühmast, kus osalenud 5...11-aastased uuritavad said 3 annust Comirnaty. 5...11-aastastest osalejatest, kes said neljanda annuse Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, ja 5...11-aastastest osalejatest, kes said kolmanda annuse Comirnaty't, vastavalt 57,3% ja 58,4% olid uuringueelselt SARS-CoV-2 suhtes seroposiitised.

Üks kuu pärast Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tõhustusannuse (neljanda annuse) manustamist tekkinud immuunvastus kutsus esile üldiselt sarnased Omicron BA.4/BA.5-spetsiifilised neutraliseerivad tiitrid võrreldes tiitritega võrdlusrühmas, kus osalejad said 3 annust Comirnaty't. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 kutsus esile ka võrdlusrühma tiitritega sarnased võrdlustüvespetsiifilised tiitrid.

Vaktsiini immunogeensuse tulemused pärast tõhustusannuse manustamist 5...11-aastastele osalejatele on esitatud tabelis 3.

Tabel 3. Uuring 6 – geomeetrilise keskmise suhe ja geomeetrilised keskmised tiitrid – osalejad kelle kohta olid või puudusid tõendid infektsiooni varasema põdemise kohta – vanus 5...11 aastat – hinnatava immunogeensusega populatsioon

SARS-CoV-2 neutraliseerimise analüüs	Proovivõtu ajapunkt ^a	Vaktsiinirühm (nagu määratud/randomiseeritud)				
		Uuring 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5) 10 µg 4. annuse saamisel 1 kuu pärast 4. annust		Uuring 3 Comirnaty 10 µg 3. annuse saamisel 1 kuu pärast 3. annust		Uuring 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5)/Comirnaty 10 µg
		n ^b	GMT ^c (95% CI ^e)	n ^b	GMT ^c (95% CI ^e)	GMR ^d (95% CI ^d)
Omicron BA.4-5 – NT50 (tiiter) ^e	Enne vaktsineerimist	102	488,3 (361,9; 658,8)	112	248,3 (187,2; 329,5)	-
	1 kuu	102	2189,9 (1742,8; 2751,7)	113	1393,6 (1175,8; 1651,7)	1,12 (0,92; 1,37)
Võrdlustüvi – NT50 (tiiter) ^e	Enne vaktsineerimist	102	2904,0 (2372,6; 3554,5)	113	1323,1 (1055,71; 658,2)	-
	1 kuu	102	8245,9 (7108,9; 9564,9)	113	7235,1 (6331,5; 8267,8)	-

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

- Uuringuplaaniga kindlaks määratud vereproovi võtmise ajad.
- n = osalejate arv, kellel on antud proovide võtmise ajapunktides konkreetse analüüsi kehtivad ja kindlad analüüsitulemused.
- GMT-d ja kahepoolsed 95% usaldusvahemikud arvutati tiitrite keskmise logaritmi ja vastavate usaldusvahemike astendamise (Student T jaotuse alusel). Analüüsitulemustele, mille väärtus jäi alla LLOQ, määrati väärtuseks $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- GMR-id ja kahepoolsed usaldusvahemikud arvutati LS-i keskmiste erinevuste ja vastavate usaldusvahemike astendamise, võttes aluseks logaritmiliselt teisendatud neutraliseerivate tiitrite analüüsi, kasutades uuringueelsel neutraliseerival tiitril (logaritmiline skaala), infektsiooni nakatumisel / põdemise raskusastmel pärast uuringu algust ja vaktsiinirühmal põhinevat lineaarset regressioonimudelit.
- SARS-CoV-2 NT50 määramiseks kasutati valideeritud 384 süvendiga analüüsiplatvormi (originaaltüvi [2020. aasta jaanuaris isoleeritud USA-WA1/2020] ja Omicron B.1.1.529 alamvariant BA.4/BA.5).

Immunogeensus 12-aastastel ja vanematel osalejatel – pärast tõhustusannust (neljandat annust)
Uuringu 5 alarühmas said 105 osalejat vanuses 12...17 aastat, 297 osalejat vanuses 18...55 aastat ja 286 osalejat vanuses 56 aastat ja vanemad, kes olid eelnevalt läbinud Comirnaty 2-annuselise esmase vaktsineerimisskeemi ja saanud tõhustusannuse, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tõhustusannuse (neljanda annuse). 12...17-aastastest, 18...55-aastastest ning 56-aastastest ja vanematest osalejatest vastavalt 75,2%, 71,7% ja 61,5% olid uuringueelselt SARS-- CoV--2 suhtes seroposiitvused.

Omicron BA.4-5 ja võrdlustüvede vastaste 50% neutraliseerivate antikehade tiitrite (NT50) analüüsiandmed 56-aastastel ja vanematel osalejatel, kes said uuringus 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tõhustusannuse (neljanda annuse), võrreldes uuringu 4 alarühmas osalejatega, kes said Comirnaty tõhustusannuse (neljanda annuse), näitasid omikrontüve BA.4-5 vastase reaktsiooni osas Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 paremust võrreldes Comirnaty'ga geomeetrilise keskmise suhte (*geometric mean ratio*, GMR) osas ja mittehalemust seroloogilise vastuse määrade erinevuse osas ning võrdlustüve vastase immuunvastuse mittehalemust GMR-i põhjal (tabel 4).

Omicron BA.4/BA.5 vastase NT50 analüüsiandmed 18...55-aastastel osalejatel võrreldes 56-aastaste ja vanemate osalejatega, kes said uuringus 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tõhustusannuse (neljanda annuse), näitasid 18...55-aastaste ja 56-aastaste ja vanemate osalejate võrdluses mittehalemust nii GMR-i kui ka seroloogilise vastuse määrade erinevuse osas (tabel 4).

Uuringus hinnati ka Omicron BA.4-5 SARS-CoV-2 ja võrdlustüvede vastase NT50 sisaldust enne vaksineerimist ja 1 kuu pärast vaksineerimist osalejatel, kes said tõhustusannuse (neljanda annuse) (tabel 5).

Tabel 4. SARS-CoV-2 GMT-d (NT50) ja seroloogilise vastusega osalejate protsentuaalne erinevus 1 kuu pärast vaksineerimisskeemi – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 uuringust 5 ja Comirnaty uuringu 4 alarühmast – osalejad kelle kohta olid või puudusid tõendid SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta – hinnatava immunogeensusega populatsioon

SARS-CoV-2 GMT-d (NT50) 1 kuu pärast vaksineerimisskeemi								
SARS-CoV-2 neutraliseerimise analüüs	Uuring 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Uuringu 4 alarühm Comirnaty		Vanuserühmade võrdlus	Vaktsiini- rühmade võrdlus
	18...55-aastased		56-aastased ja vanemad		56-aastased ja vanemad		Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 18...55-aastased / ≥ 56-aastased	≥ 56-aastased Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5/ Comirnaty
	n ^a	GMT ^c (95% CI ^e)	n ^a	GMT ^b (95% CI ^b)	n ^a	GMT ^b (95% CI ^b)	GMR ^c (95% CI ^e)	GMR ^c (95% CI ^e)
Omicron BA.4-5 – NT50 (tiiter) ^d	297	4455,9 (3851,7; 5154,8)	284	4158,1 (3554,8; 4863,8)	282	938,9 (802,3; 1098,8)	0,98 (0,83; 1,16) ^e	2,91 (2,45; 3,44) ^f
Võrdlustüvi – NT50 (tiiter) ^d	-	-	286	16 250,1 (14 499,2; 18 212,4)	289	10 415,5 (9366,7; 11 581,8)	-	1,38 (1,22; 1,56) ^g
Seroloogilise vastusega osalejate osakaalude erinevus 1 kuu pärast vaksineerimisskeemi								
SARS-CoV-2 neutraliseerimise analüüs	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Uuringu 4 alarühm Comirnaty		Vanuserühmade võrdlus	Vaktsiini- rühmade võrdlus ≥ 56-aastased
	18...55-aastased		56-aastased ja vanemad		56-aastased ja vanemad		Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 18...55-aastased / ≥ 56-aastased	Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5/ Comirnaty
	N ^h	n ⁱ (%) (95% CI ^k)	N ^h	n ⁱ (%) (95% CI ^k)	N ^h	n ⁱ (%) (95% CI ⁱ)	Erinevus ^k (95% CI ^l)	Erinevus ^k (95% CI ^l)
Omicron BA.4-5 – NT50 (tiiter) ^d	294	180 (61,2) (55,4; 66,8)	282	188 (66,7) (60,8; 72,1)	273	127 (46,5) (40,5; 52,6)	-3,03 (-9,68; 3,63) ^m	26,77 (19,59; 33,95) ⁿ

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

Märkus. Seroloogiline vastus on määratletud kui ≥ 4-kordne suurenemine võrreldes uuringueelsete näitajatega. Kui uuringueelne näitaja on väiksem kui LLOQ, peetakse vaksineerimisjärgset analüüsitulemust ≥ 4 × LLOQ seroloogiliseks vastuseks.

- a. n = osalejate arv, kellel on antud proovide võtmise ajapunktides konkreetse analüüsi kehtivad ja kindlad analüüsitulemused.

- b. GMT-d ja kahepoolsed 95% usaldusvahemikud arvatati tiitrite keskmise logaritmi ja vastavate usaldusvahemike astendamise (Student T jaotuse alusel). Analüüsitulemustele, mille väärtus jäi alla LLOQ, määrati väärtuseks $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- c. GMR-id ja kahepoolsed 95% usaldusvahemikud arvatati LS-i keskmiste erinevuste ja vastavate usaldusvahemike astendamise (Student T jaotuse alusel), võttes aluseks logaritmiliselt teisendatud neutraliseerivate tiitrite analüüsi, kasutades uuringueelsel neutraliseerival tiitril (logaritmiline skaala) ja vaktsiinirühmal või vanuserühmal põhinevat lineaarset regressioonimudelit.
- d. SARS-CoV-2 NT50 määramiseks kasutati valideeritud 384 süvendiga analüüsiplatvormi (originaaltüvi [2020. aasta jaanuaris isoleeritud USA-WA1/2020] ja Omicron B.1.1.529 alamvariant BA.4/BA.5).
- e. Mittehalvumus kinnitatakse juhul, kui GMR-i kahepoolse 95% usaldusvahemiku alampiir on $> 0,67$.
- f. Paremus kinnitatakse juhul, kui GMR-i kahepoolse 95% usaldusvahemiku alampiir on > 1 .
- g. Mittehalvumus kinnitatakse juhul, kui GMR-i kahepoolse 95% usaldusvahemiku alampiir on $> 0,67$ ja GMR-i punkthinnang on $\geq 0,8$.
- h. N = osalejate arv, kellel on nii vaktsineerimise ajapunktis kui ka antud proovivõtu ajapunktis tehtud spetsiifiliste analüüside kehtivad ja kindlaksmääratud tulemused. Seda väärtust kasutatakse nimetajana osakaalu arvutamisel.
- i. n = osalejate arv, kellel oli antud analüüsile antud proovivõtu ajapunktis seroloogiline vastus.
- j. Täpne kahepoolne usaldusvahemik, mille arvutamiseks kasutati Clopperi-Pearsoni meetodit.
- k. Osakaalude erinevus, mille väljendamiseks kasutati protsenti.
- l. Miettineni ja Nurmineni meetodil põhinev kahepoolne usaldusvahemik stratifitseeritud osakaalude erinevuse väljatoomiseks uuringueelse neutraliseeriva tiitri kategooria järgi ($<$ mediaan, \geq mediaan). Uuringueelsete neutraliseerivate tiitrite mediaan arvatati kahe võrdlusrühma koondandmete põhjal.
- m. Mittehalvumus kinnitatakse juhul, kui seroloogilise vastusega osalejate osakaalude erinevuse kahepoolse 95% usaldusvahemiku alampiir on $> -10\%$.
- n. Mittehalvumus kinnitatakse juhul, kui seroloogilise vastusega osalejate osakaalude erinevuse kahepoolse 95% usaldusvahemiku alampiir on $> -5\%$.

Tabel 5. Geomeetrised keskmised tiitrid – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 uuringu 5 alarühmad uuringus 5 – enne ja 1 kuu pärast tõhustusannuse (neljanda annuse) manustamist – 12-aastased ja vanemad osalejad – kelle kohta olid või puudusid tõendid infektsiooni varasema põdemise kohta – hinnatava immunogeensusega populatsioon

SARS-CoV-2 neutraliseerimise analüüs	Proovivõtu ajapunkt ^a	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5					
		12...17-aastased		18...55-aastased		56-aastased ja vanemad	
		n ^b	GMT ^c (95% CI ^c)	n ^b	GMT ^c (95% CI ^c)	n ^b	GMT ^c (95% CI ^c)
Omicron BA.4-5 – NT50 (tiiter) ^d	Enne vaktsineerimist	104	1105,8 (835,1; 1464,3)	294	569,6 (471,4; 688,2)	284	458,2 (365,2; 574,8)
	1 kuu	105	8212,8 (6807,3; 9908,7)	297	4455,9 (3851,7; 5154,8)	284	4158,1 (3554,8; 4863,8)
Võrdlustüvi – NT50 (tiiter) ^d	Enne vaktsineerimist	105	6863,3 (5587,8; 8430,1)	296	4017,3 (3430,7; 4704,1)	284	3690,6 (3082,2; 4419,0)
	1 kuu	105	23 641,3 (20 473,1; 27 299,8)	296	16 323,3 (14 686,5; 18 142,6)	286	16 250,1 (14 686,5; 18 142,6)

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

- a. Uuringuplaaniga kindlaks määratud vereproovi võtmise ajad.
- b. n = osalejate arv, kellel on antud proovide võtmise ajapunktides konkreetse analüüsi jaoks kehtivad ja kindlad analüüsitulemused.
- c. GMT-d ja kahepoolsed 95% usaldusvahemikud arvatati tiitrite keskmise logaritmi ja vastavate usaldusvahemike astendamise (Student T jaotuse alusel). Analüüsitulemustele, mille väärtus jäi alla LLOQ, määrati väärtuseks $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- d. SARS-CoV-2 NT50 määramiseks kasutati valideeritud 384 süvendiga analüüsiplatvormi (originaaltüvi [2020. aasta jaanuaris isoleeritud USA-WA1/2020] ja Omicron B.1.1.529 alamvariant BA.4-5).

Algselt heakskiidetud Comirnaty vaktsiin

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

Efektiivsus osalejatel vanuses ≥ 16 aastat – pärast 2 annust

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

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

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

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

Vaktsiini efektiivsusandmed on esitatud tabelis 6.

Tabel 6. Vaktsiini efektiivsus – COVID-19 esmakordne tekkimine alates 7. päevast pärast 2. annuse saamist, vanuserühmade kaupa – osalejatel puudusid infektsioonitunnused enne 7 päeva möödumist 2. annuse manustamisest – hinnatava efektiivsusega (7 päeva) populatsioon

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

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

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

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

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

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

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

Vaktsiini uuendatud efektiivsusandmed on esitatud tabelis 7.

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

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

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

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

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

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

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

Efektiivsus raske COVID-19 vastu

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

13. märtsi 2021 seisuga kohaldub vaktsiini efektiivsus raske COVID-19 vastu ainult osalejatele, kes olid või ei olnud varem SARS-CoV-2 infektsiooni põdenud (tabel 8), kuna COVID-19 juhtude arv osalejatel, kellel ei olnud varasemat SARS-CoV-2 infektsiooni, oli sama mis osalejatel, kellel oli või ei olnud varasemat SARS-CoV-2 infektsiooni (nii COVID-19 mRNA vaktsiini kui ka platseeborühmas).

Tabel 8. Vaktsiini efektiivsus – raske COVID-19 esmakordne tekkimine platseebokontrolliga jälgimisperioodi jooksul osalejatel, kes olid või ei olnud varem SARS-CoV-2 infektsiooni põdenud (USA Toidu- ja Raviameti (FDA)* andmeil), pärast 1. annuse saamist või alates 7. päevast pärast 2. annuse saamist

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

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

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

- puhkeseisundis esinevad kliinilised nähud, mis viitavad raskele süsteemsele haigusele (hingamissagedus ≥ 30 hingetõmmet minutis, südame löögisagedus ≥ 125 lööki minutis, hapnikuga küllastatus ruumiõhu tingimustes ja merepinna kõrgusel $\leq 93\%$ või arteriaalse vere hapniku osarõhu ja sissehingatud hapniku fraktsiooni suhe < 300 mmHg);
 - hingamispuudulikkus [määratletud kui suures koguses hapniku, mitteinvasiivse ventilatsiooni, mehaanilise ventilatsiooni või kehavälise membraanoksügenatsiooni vajadus];
 - tõendid šoki tekkimise kohta (süstoolne vererõhk < 90 mmHg, diastoolne vererõhk < 60 mmHg või vasopressorite kasutamise vajadus);
 - oluline äge neeru-, maksa- või neuroloogiline funktsioonihäire;
 - intensiivraviosakonda viimine;
 - surm.
- a. n1 = tulemusnäitajate määratlusele vastavate osalejate arv.
- b. n2 = tulemusnäitaja riskirühma kuuluvate osalejate arv.
- c. Vaktsiini efektiivsuse kahepoolne usaldusvahemik (CI) tuletatakse Clopperi ja Pearsoni meetodil, mida kohandatakse jälgimisaja põhiselt.
- d. Efektiivsust hinnati 1. annuse põhjal kogu (muudetud ravikavatsusega) efektiivsuspopulatsioonis, kuhu kuulusid kõik randomiseeritud osalejad, kes said vähemalt ühe annuse uuringuvaktsiini.
- e. Antud tulemusnäitaja kogu jälgimisaeg 1000 inimaasta kohta kõigil uuritava tulemusnäitaja riskirühma kuuluvatel osalejatel. COVID-19 haigusjuhtude loendamise periood: pärast 1. annuse manustamist kuni jälgimisperioodi lõpuni.
- f. Efektiivsuse hindamisel tugineti hinnatava efektiivsusega (7 päeva) populatsioonil, kuhu kuulusid kõik sobivad randomiseeritud osalejad, kellele tehakse kõik randomiseeritud vaktsineerimised eelnevalt kindlaksmääratud perioodil ja kellel ei ole arsti hinnangul muid olulisi kõrvalekaldeid uuringuplaanist.
- g. Antud tulemusnäitaja kogu jälgimisaeg 1000 inimaasta kohta kõigil uuritava tulemusnäitaja riskirühma kuuluvatel osalejatel. COVID-19 haigusjuhtude loendamise periood: 7 päeva pärast 2. annuse manustamist kuni jälgimisperioodi lõpuni.

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

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

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

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

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

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

Efektiivsus ja immunogeensus lastel vanuses 5...11 aastat (st 5 kuni < 12-aastased) – pärast 2 annust
Uuring 3 on I/II/III faasi uuring, mis hõlmab avatud, vaktsiini annust tuvastavat osa (I faas) ning mitmekeskuselist rahvusvahelist randomiseeritud, platseebokontrolliga (füsioloogiline lahus), vaatlejale pimendatud, efektiivsust hindavat osa (II/III faas), kuhu on kaasatud osalejad vanuses 5...11 aastat. Enamik (94,4%) randomiseeritud, vaktsiini saanud lastest said teise annuse 19...23 päeva pärast 1. annust.

Esialgsed vaktsiini efektiivsust kirjeldavad tulemused 5...11-aastastel lastel, kelle kohta puudusid tõendid SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta, on esitatud tabelis 9. COVID-19 juhtumeid ei täheldatud ei vaktsiinirühmas ega platseeborühmas osalejatel, kelle kohta olid tõendid SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta.

Tabel 9. Vaktsiini efektiivsus – COVID-19 esmakordne tekkimine 7 päeva jooksul pärast 2. annuse saamist: puudusid tõendid infektsiooni esinemise kohta enne 7 päeva möödumist 2. annuse manustamisest – II/III faas – lapsed vanuses 5...11 aastat – hinnatava efektiivsusega populatsioon

COVID-19 esmakordne tekkimine 7 päeva jooksul pärast 2. annuse saamist 5...11-aastastel lastel, kelle kohta puudusid tõendid SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta			
	COVID-19 mRNA vaktsiin 10 µg/annus N ^a = 1305 Juhud n1 ^b Jälgimisaeg ^c (n2 ^d)	Platseebo N ^a = 663 Juhud n1 ^b Jälgimisaeg ^c (n2 ^d)	Vaktsiini efektiivsuse % (95% CI)
Lapsed vanuses 5...11 aastat	3 0,322 (1273)	16 0,159 (637)	90,7 (67,7; 98,3)

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

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

- N = konkreetsetes rühmas osalejate arv.
- n1 = tulemusnäitajate määratlusele vastavate osalejate arv.
- Antud tulemusnäitaja kogu jälgimisaeg 1000 inimaasta kohta kõigil uuritava tulemusnäitaja riskirühma kuuluvatel osalejatel. COVID-19 haigusjuhtude loendamise periood: 7 päeva pärast 2. annuse manustamist kuni jälgimisperioodi lõpuni.
- n2 = tulemusnäitaja riskirühma kuuluvate osalejate arv.

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

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

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

SARS-CoV-2 NT50 GMR 1 kuu pärast 2. annust oli 5...11-aastastel lastel (st 5 kuni 12-aastastel) võrreldes noorte täiskasvanutega vanuses 16...25 aastat 1,04 (kahepoolne 95% usaldusvahemik: 0,93; 1,18). Osalejate hulgas, kelle kohta puudusid tõendid SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta kuni 1 kuu pärast 2. annust, tekkis 99,2%-l 5...11-aastastest lastest ja 99,2%-l 16...25-aastastest osalejatest seroloogiline vastus 1 kuu pärast 2. annust. Seroloogilise vastusega osalejate osakaalu erinevus kahe vanuserühma vahel (lapsed – noored täiskasvanud) oli 0,0% (kahepoolne 95% usaldusvahemik: -2,0%; 2,2%). Need andmed on esitatud tabelis 10.

Tabel 10. 50% neutraliseerivate antikehade tiitri geomeetrilise keskmise suhte kokkuvõte ja seroloogilise vastusega osalejate osakaalude erinevus – 5...11-aastaste laste võrdlus (uuring 3) 16...25-aastaste osalejatega (uuring 2) – osalejad, kelle kohta puudusid tõendid infektsiooni varasema põdemise kohta kuni 1 kuu pärast 2. annust – immunogeensusandmete ülekandmise alarühm – II/III faas – hinnatava immunogeensususega populatsioon

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

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

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

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

- N = osalejate arv, kellel on enne vaktsineerimist ja 1 kuu pärast 2. annust kehtivad ja kindlad analüüsitulemused. Need väärtused on ka nimetajad, mida kasutatakse seroloogilise vastuse määrade osakaalude arvutamisel.
- Uuringuplaaniga kindlaks määratud vereproovi võtmise ajad.
- GMT-d ja kahepoolseid 95% usaldusvahemikud arutati tiitrite keskmise logaritmi ja vastavate usaldusvahemike astendamise (Student T jaotuse alusel). Analüüsitulemustele, mille väärtus jäi alla LLOQ, määrati väärtuseks $0,5 \times$ LLOQ.
- GMR-id ja kahepoolseid 95% usaldusvahemikud arutati tiitrite logaritmi keskmiste erinevuste (vanus 5...11 aastat miinus vanus 16...25 aastat) ja vastavate usaldusvahemike astendamise (Student T jaotuse alusel).
- GMT-põhine immunogeensusandmete ülekandmine kinnitatakse juhul, kui GMR-i kahepoolse 95% usaldusvahemiku alampiir on $> 0,67$ ja GMR-i punkthinnang on $\geq 0,8$.
- SARS-CoV-2 NT50 määramiseks kasutati SARS-CoV-2 mNeonGreeni viiruse mikroneutraliseerimise analüüsi. Analüüsis kasutatakse USA_WA1/2020 tüvest pärinevat fluorestseeruvat reporterviirust ja viiruse neutraliseerimise kinnitamiseks kasutatakse Vero rakukultuuride monokihte. Näidis-NT50 määratletakse kui vastastikune seerumilahjendus, mille korral 50% viirusest neutraliseeritakse.

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

Immunogeensus 18-aastastel ja vanematel osalejatel – pärast tõhustusannust

Comirnaty tõhustusannuse efektiivsus põhines SARS-CoV-2 vastaste 50% neutraliseerivate antikehade tiitrite (NT50) hindamisel (USA_WA1/2020) uuringus 2. Selles uuringus manustati tõhustusannus 5...8 kuud (mediaan 7 kuud) pärast teist annust. Uuringus 2, kus võrreldi 1 kuu pärast tõhustusannust ja 1 kuu pärast esmast vaksineerimisskeemi saadud NT50 analüüsiandmeid 18...55-aastastel isikutel, kelle kohta puudusid seroloogilised või virooloogilised tõendid varasema SARS-CoV-2 infektsiooni kohta kuni 1 kuu pärast tõhustusannust, olid andmed näidanud mittehalvemust nii geomeetrilise keskmise suhte (*geometric mean ratio*, GMR) kui ka seroloogilise reaktsiooni määrade erinevuse osas. Seroloogilise vastuse saavutanuteks loeti need, kes saavutasid NT50 \geq 4-kordse suurenemise võrreldes uuringueelsete näitajatega (enne esmast vaksineerimisskeemi). Need analüüsid on kokku võetud tabelis 11.

Tabel 11. SARS-CoV-2 neutraliseerimise analüüs – NT50 (tiiter)[†] (SARS-CoV-2 USA_WA1/2020) – 1 kuu pärast tõhustusannust ja 1 kuu pärast esmast vaksineerimisskeemi kogutud GMT ja seroloogilise vastuse andmete võrdlus – osalejad vanuses 18...55 aastat, kelle kohta puudusid tõendid infektsiooni põdemise kohta kuni 1 kuu pärast tõhustusannuse saamist* – tõhustusannuse osas hinnatava immunogeensusega populatsioon[‡]

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

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

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

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

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

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

Vaktsiini suhteline efektiivsus ≥ 16 -aastastel osalejatel – pärast tõhustusannust

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

Tabelis 12 on esitatud vaktsiini suhtelise efektiivsuse andmed ≥ 16 -aastastel osalejatel, kelle kohta puudusid tõendid varasema SARS-CoV-2 infektsiooni põdemise kohta. Vaktsiini suhteline efektiivsus patsientidel, kelle kohta olid või puudusid tõendid varasema SARS-CoV-2 infektsiooni põdemise kohta, oli 94,6% (95% usaldusvahemik 88,5...97,9%), mis sarnanes neil osalejatel täheldatule, kelle kohta puudusid tõendid varasema infektsiooni põdemise kohta. Seitse päeva pärast tõhustusannuse saamist täheldatud esmase COVID-19 juhtudest 7 tekkisid Comirnaty rühmas ja 124 platseeborühmas.

Tabel 12. Vaktsiini efektiivsus – COVID-19 esmakordne tekkimine alates 7. päevast pärast tõhustusannuse saamist – ≥ 16 -aastased osalejad, kelle kohta puudusid tõendid infektsiooni põdemise kohta – hinnatava efektiivsusega populatsioon

COVID-19 esmakordne tekkimine alates 7. päevast pärast tõhustusannuse saamist osalejatel, kelle kohta puudusid tõendid SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta*			
	Comirnaty N ^a = 4695 Juhud n ^{1b} Jälgimisaeg ^c (n ^{2d})	Platseebo N ^a = 4671 Juhud n ^{1b} Jälgimisaeg ^c (n ^{2d})	Vaktsiini suhteline efektiivsus ^e % (95% CI ^f)
COVID-19 esmakordne tekkimine alates 7. päevast pärast tõhustusannuse saamist	6 0,823 (4659)	123 0,792 (4614)	95,3 (89,5; 98,3)

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

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

- N = konkreetses rühmas osalejate arv.

- b. n_1 = tulemusnäitajate määratlusele vastavate osalejate arv.
- c. Antud tulemusnäitaja kogu jälgimisaeg 1000 inimaasta kohta kõigil uuritava tulemusnäitaja riskirühma kuuluvatel osalejatel. COVID-19 haigusjuhtude loendamise periood: 7 päeva pärast tõhustusannuse manustamist kuni jälgimisperioodi lõpuni.
- d. n_2 = tulemusnäitaja riskirühma kuuluvate osalejate arv.
- e. Vaktsiini suhteline efektiivsus Comirnaty tõhustusannuse rühmas võrreldes platseeborühmaga (tõhustusannuseta).
- f. Vaktsiini suhtelise efektiivsuse kahepoolne usaldusvahemik (CI) tuletatakse Clopperi ja Pearsoni meetodil, mida kohandatakse jälgimisaja põhiselt.

Immunogeensus lastel vanuses 5...11 aastat (s.t 5 kuni < 12-aastased) – pärast tõhustusannust
 Uuringus 3 manustati Comirnaty tõhustusannus 401-le juhuslikult valitud osalejale. Tõhustusannuse efektiivsus lastel vanuses 5...11 aastat tuletatakse immunogeensususe põhjal. Immunogeensususe hindamiseks määrati SARS-CoV-2 võrdlustüve (USA_WA1/2020) NT50. Üks kuu pärast tõhustusannuse saamist näitasid NT50 analüüsid GMT-de olulist suurenemist 5...11-aastastel lastel, kelle kohta puudusid seroloogilised ja virooloogilised tõendid varasema SARS-CoV-2 infektsiooni kohta kuni 1 kuu pärast 2. annuse ja tõhustusannuse saamist. See analüüs on kokku võetud tabelis 13.

Tabel 13. Geomeetriliste keskmiste tiitrite kokkuvõte – NT50 – osalejad, kelle kohta puudusid tõendid varasema infektsiooni põdemise kohta – II/III faas – immunogeensususe alarühm – 5...11-aastased – hinnatava immunogeensususega populatsioon

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

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

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

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

Comirnaty tõhustusannuse (30 mikrogrammi) efektiivsus isikutel, kelle esmane vaktsineerimisskeem oli lõpule viidud teise müügiluba omava COVID-19 vaktsiiniga (heteroloogne tõhustusannus), tuletatakse sõltumatu riikliku terviseinstituudi (National Institute of Health, NIH) I/II faasi avatud kliinilise uuringu (Ameerika Ühendriikides korraldatud uuring NCT04889209) immunogeensususe andmetest. Selles uuringus said täiskasvanud (vanuses 19...80 aastat), kelle esmane vaktsineerimisskeem Moderna 100 mikrogrammi kaheannuselise seeriaga ($N = 51$, keskmine vanus 54 ± 17 aastat), Jansseni vaktsiini ühekordse annusega ($N = 53$, keskmine vanus 48 ± 14 aastat) või Comirnaty 30 mikrogrammi kaheannuselise seeriaga ($N = 50$, keskmine vanus 50 ± 18) oli lõpule viidud vähemalt 12 nädalat enne uuringusse kaasamist ja kes ei teatanud SARS-CoV-2 infektsioonist, Comirnaty tõhustusannuse (30 mikrogrammi). Comirnaty tõhustusannus kutsus Jansseni, Moderna ja Comirnaty esmase

vaktsineerimisskeemi järgselt esile neutraliseerivate antikehade tiitrite vastavalt 36-, 12- ja 20-kordse suurenemise.

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

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

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

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

Alamuuringus D [uuringu 2 (III faas) ja uuringu 4 (III faas) alarühm] manustati 325 osalejale vanuses 18...≤55 aastat, kes olid saanud kolm annust Comirnaty't, Comirnaty (30 mikrogrammi) tõhususannus (neljas annus) 90...180 päeva pärast 3. annuse saamist. Andmed immunogeensusse alarühma kohta vt tabel 14.

Tabel 14. Immunogeensusandmete kokkuvõte nende uuringu C4591031 alamuuringus D (2. kohort, kogu laiendatud rühm) ja alamuuringus E (laiendatud kohort, immunogeensusse alarühm) osalejate kohta, kes said tõhususannusena Comirnaty 30 mikrogrammi – osalejad, kelle kohta puudusid tõendid infektsiooni põdemise kohta kuni 1 kuu pärast tõhususannuse saamist – hinnatava immunogeensussega populatsioon

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

Lühendid: CI = usaldusvahemik (*confidence interval*); GMT = geomeetrilise keskmise tiiter (*geometric mean titer*); LLOQ = kvantifitseerimise alampiir (*lower limit of quantitation*); N-binding = SARS-CoV-2 nukleoproteiini siduv; NAAT = nukleiinhappe amplifikatsiooni meetod (*nucleic acid amplification test*);

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

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

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

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

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

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

Immunogeensus rasedatel osalejatel ja rasedate osalejate imikutel – pärast Comirnaty 2 annust

Uuring 9 oli rahvusvaheline platseebokontrolliga, vaatlejale pimendatud II/III faasi uuring, kuhu kaasati 18-aastased ja vanemad rasedad osalejad, kes pidid saama 2 annust Comirnaty't (n = 173) või platseebot (n = 173). Rasedatele osalejatele manustati Comirnaty esimene annus 24...34 rasedusnädalal ja enamikule (90,2%) manustati teine annus 19...23 päeva pärast 1. annuse manustamist.

Kirjeldav immunogeensuse analüüs, kus hinnati neutraliseerivate GMT-de suhet (GMR) 1 kuu pärast 2. annuse manustamist, viidi läbi rasedatel osalejatel, kellele manustati uuringus 9 Comirnaty't; andmeid võrreldi uuringu 2 mitterasedate naissoost osalejate alarühmaga. Hinnatava immunogeensusega populatsioonis, mis hõlmas uuritavad, kellele manustati Comirnaty't uuringu 9 rasedate osalejate rühmas (n = 111) ja uuringu 2 mitterasedate naissoost osalejate rühmas (n = 114), oli vanuse mediaan 30 aastat (vahemikus 18...44 aastat); neist vastavalt 37,8% vs. 3,5% olid uuringueelselt SARS-CoV-2 suhtes positiivsed.

Osalejate seas, kelle kohta puudusid tõendid varasema SARS-CoV-2 infektsiooni põdemise kohta kuni 1 kuu pärast 2. annust, oli SARS-CoV-2 50% neutraliseeriv GMT 1 kuu pärast 2. annust rasedatel osalejatel väiksem (uuring 9) kui mitterasedatel naissoost osalejatel (uuring 2) (GMT-de suhe [GMR] oli 0,67 (95%) CI: 0,50; 0,90).

Osalejate seas, kelle kohta olid või puudusid tõendid varasema SARS-CoV-2 infektsiooni põdemise kohta kuni 1 kuu pärast 2. annust, oli mudeli järgi kohandatud GMT 1 kuu pärast 2. annust rasedatel osalejatel ja mitterasedatel naissoost osalejatel sarnane (mudeli järgi kohandatud GMT-de suhe [GMR] oli 0,95 (95% CI: 0,69; 1,30). Mudeli järgi kohandatud GMT ja GMR arvatati regressioonimudeli põhjal, mis kohandati vanuse ja uuringueelsete neutraliseerivate tiitrite järgi.

Immunogeensus immuunpuudulikkusega osalejatel (täiskasvanud ja lapsed)

Uuring 10 on avatud IIb faasi uuring (n = 124), kuhu kaasati immuunpuudulikkusega osalejad vanuses 2...< 18 aastat, kes said ravi immunomodulaatoriga või kellele oli tehtud elundisiirdamine (viimase 3 kuu jooksul) ja kes said ravi immunosuppressantidega või kellele oli tehtud luuüdi või tüvirakkude siirdamine vähemalt 6 kuud enne uuringusse registreerumist ning immuunpuudulikkusega 18-aastastel ja vanematel osalejatel, kellel ravitakse mitteväikerakk-kopsuvähki (*non-small cell lung cancer*, NSCLC) või kroonilist lümfotsüüt leukeemiat (*chronic lymphocytic leukaemia*, CLL) ja kellele tehakse

sekundaarse kuni lõppstaadiumis neeruhaiguse tõttu hemodialüüsi või kelle autoimmuunset põletikulist haigust ravitakse immunomodulaatoriga. Osalejatele manustati Comirnaty 4 eakohast annust (3 mikrogrammi, 10 mikrogrammi või 30 mikrogrammi); esimesed 2 annust manustati 21-päevase vahega, 3. annus 28 päeva pärast 2. annust ning seejärel 4. annus 3...6 kuud pärast 3. annust.

Immunogeensusanalüüsid 1 kuu pärast 3. annust (26 osalejat vanuses 2...< 5 aastat, 56 osalejat vanuses 5...< 12 aastat, 11 osalejat vanuses 12...< 18 aastat ja 4 osalejat vanuses \geq 18 aastat) ja 1 kuu pärast 4. annust (16 osalejat vanuses 2...< 5 aastat, 31 osalejat vanuses 5...< 12 aastat, 6 osalejat vanuses 12...< 18 aastat ja 4 osalejat vanuses \geq 18 aastat) näitasid hinnatavas immunogeensuspopulatsioonis, mis hõlmas osalejaid, kelle kohta puudusid tõendid varasema infektsiooni põdemise kohta, vaktsiini esile kutsutud immuunvastust. Täheldatud GMT-d olid 1 kuu pärast 3. annust oluliselt suuremad ja suurenesid 1 kuu pärast 4. annust veelgi ning jäid suureks ka 6 kuud pärast 4. annust võrreldes väärtustega, mida täheldati enne uuringuvaktsiini manustamist kõigis vanuserühmades ja haiguste alarühmades.

Lapsed

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

5.2 Farmakokineetilised omadused

Ei kohaldata.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

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

Üldine toksilisus

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

Genotoksilisus/kartsinogeensus

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

Reproduktsioonitoksilisus

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

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

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

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

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

Kolesterool

Trometamool

Trometamoolvesinikkloriid

Sahharoos

Süstevesi

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega.

6.3 Kõlblikkusaeg

Viaalid

Avamata viaalid

Vaktsiin tarnitakse külmutatult temperatuuril $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$... $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Külmutatud vaktsiini võib hoida pärast kättesaamist temperatuuril $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$... $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ või $2\text{ }^{\circ}\text{C}$... $8\text{ }^{\circ}\text{C}$.

18 kuud säilitamisel temperatuuril $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$... $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Ülessulanud (eelnevalt külmutatud) viaale võib 18-kuulise kõlblikkusaaja jooksul säilitada temperatuuril $2\text{ }^{\circ}\text{C}$... $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ kuni 10 nädalat.

Üles sulada laskmise protseduur

Üheannuselised viaalid

Kui üheannuselisi viaale on säilitatud külmutatult temperatuuril $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$... $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$, võib vaktsiini

10 viaaliga pakendid lasta üles sulada temperatuuril $2\text{ }^{\circ}\text{C}$... $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ 2 tunni jooksul või üksikud viaalid lasta üles sulada toatemperatuuril (kuni $30\text{ }^{\circ}\text{C}$) kuni 30 minutit.

Mitmeannuselised viaalid

Kui mitmeannuselisi viaale on säilitatud külmutatult temperatuuril $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$... $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$, võib vaktsiini

10 viaaliga pakendid lasta üles sulada temperatuuril $2\text{ }^{\circ}\text{C}$... $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ 6 tunni jooksul või üksikud viaalid lasta üles sulada toatemperatuuril (kuni $30\text{ }^{\circ}\text{C}$) kuni 30 minutit.

Ülessulanud (eelnevalt külmutatud) viaalid

10 nädalat säilitamist ja transporti temperatuuril $2\text{ }^{\circ}\text{C}$... $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ 18-kuulise kõlblikkusaaja jooksul.

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

Avamata viaale võib hoida enne kasutamist kuni 12 tundi temperatuuril $8\text{ }^{\circ}\text{C}$... $30\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Ülessulanud viaale võib käsitseda tavapärase valgustusega tubastes tingimustes.

Ülessulanud vaktsiini ei tohi uuesti külmutada.

Külmkapist väljavõetud vaktsiini käsitlemine erinevatel temperatuuridel

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

See teave on mõeldud tervishoiutöötajate juhendamiseks ainult ajutiste temperatuurikõikumiste korral.

Avatud viaalid

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

Süstlid

Kontrollige erinevat tüüpi süstlitele märgitud säilitamistingimusi.

Plastsüstlid

Vaktsiin tarnitakse külmutatult temperatuuril $-90\text{ °C}...-60\text{ °C}$.

Külmutatud vaktsiini võib hoida pärast kättesaamist temperatuuril $-90\text{ °C}...-60\text{ °C}$ või $2\text{ °C}...8\text{ °C}$.

12 kuud säilitamisel temperatuuril $-90\text{ °C}...-60\text{ °C}$.

Ülessulanud (eelnevalt külmutatud) süstleid võib 12-kuulise kõlblikkusaaja jooksul säilitada temperatuuril $2\text{ °C}...8\text{ °C}$ kuni 10 nädalat.

Plastsüstlite üles sulada laskmise protseduur

Külmutatud 10 süstliga pakendid võib lasta üles sulada originaalkarbis temperatuuril $2\text{ °C}...8\text{ °C}$ 2 tunni jooksul või toatemperatuuril (kuni 30 °C) 60 minuti jooksul.

Ülessulanud (eelnevalt külmutatud) plastsüstlid

10 nädalat säilitamist ja transporti temperatuuril $2\text{ °C}...8\text{ °C}$ 12-kuulise kõlblikkusaaja jooksul.

- Pärast vaktsiini võtmist temperatuurile $2\text{ °C}...8\text{ °C}$ tuleb märkida välispakendile uus kõlblikkusaeg ning selle möödumisel tuleb vaktsiin ära kasutada või hävitada. Algne kõlblikkusaeg tuleb läbi kriipsutada.
- Kui vaktsiini tarnitakse temperatuuril $2\text{ °C}...8\text{ °C}$, tuleb seda hoida temperatuuril $2\text{ °C}...8\text{ °C}$. Veenduge, et välispakendil olev kõlblikkusaeg oleks uuendatud, et kajastada kõlblikkusaega külmkapis säilitamisel, ning et algne kõlblikkusaeg oleks läbi kriipsutatud.

Ülessulanud süstleid võib hoida enne kasutamist kuni 12 tundi temperatuuril $8\text{ °C}...30\text{ °C}$ ja neid võib käsitseda tavapärase valgustusega tubastes tingimustes.

Ülessulanud vaktsiini ei tohi uuesti külmutada.

Külmkapist väljavõetud vaktsiini käsitlemine erinevatel temperatuuridel

Järgmine teave on mõeldud tervishoiutöötajate juhendamiseks ainult ajutiste temperatuurikõikumiste korral.

Kui külmutatud süstel on karbist välja võetud ja see lastakse üles sulada toatemperatuuril (kuni 30 °C), ei tohi süstlit säilitada ja see tuleb kohe ära kasutada.

Stabiilsusandmed näitavad, et ravim säilib süstlis kuni 10 nädalat, kui seda hoitakse temperatuuril $-2\text{ °C}...2\text{ °C}$ 10-nädalase säilitusaja jooksul temperatuuril $2\text{ °C}...8\text{ °C}$.

Klaassüstlid

Vaktsiin tarnitakse ja säilitatakse temperatuuril $2\text{ °C}...8\text{ °C}$ (ainult külmkapis).

12 kuud säilitamisel temperatuuril 2 °C...8 °C.

Süstleid võib hoida enne kasutamist kuni 12 tundi temperatuuril 8 °C...30 °C ja neid võib käsitseda tavapärase valgustusega tubastes tingimustes.

6.4 Säilitamise eritingimused

Viaalid ja plastsüstlid

Hoida üheannuselised viaalid, mitmeannuselised viaalid ja külmutatud plastsüstlid sügavkülmas temperatuuril -90 °C...-60 °C.

Klaassüstlid

Hoida klaassüstlid temperatuuril 2 °C...8 °C. MITTE LASTA KÜLMUDA.

Viaalid ja süstlid

Hoida vaktsiin originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

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

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi ülessulamist ja esmakordset avamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Tabel 15. Comirnaty JN.1 pakendi iseloomustus ja sisu

Ravim	Sisu	Konteiner	Annuseid konteineris (vt lõigud 4.2 ja 6.6)	Pakendi suurused
Comirnaty JN.1 30 mikrogrammi/annuses süstedispersioon	Tarnitakse 2 ml läbipaistvas viaalis (I tüüpi klaasist), mis on suletud punnkorgi (sünteetilisest broombutüülkummist) ja kinnitatud alumiiniumümbrisega, millel on eemaldatav hall plastkate.	Üheannuseline viaal (halli plastkattega)	Üks 0,3 ml annus	10 viaali
		Mitmeannuseline viaal (2,25 ml) (halli plastkattega)	Kuus 0,3 ml annust	10 viaali või 195 viaali
Comirnaty JN.1 30 mikrogrammi/annuses süstedispersioon süstlis	Tarnitakse üheannuselises nõelata süstlis, millel on kolvikork (sünteetilisest broombutüülkummist) ja otsakork (sünteetilisest broombutüülkummist).	1 ml pikkune tsüklilisest olefiinkopolümeerist plastsüstel	Üks 0,3 ml annus	10 süstlit
		I tüüpi klaasist süstel		
Comirnaty JN.1 10 mikrogrammi/annuses süstedispersioon	Tarnitakse 2 ml läbipaistvas viaalis (I tüüpi klaasist), mis on suletud punnkorgi (sünteetilisest broombutüülkummist) ja kinnitatud alumiiniumümbrisega, millel on eemaldatav sinine plastkate.	Üheannuseline viaal (sinise plastkattega)	Üks 0,3 ml annus	10 viaali
		Mitmeannuseline viaal (2,25 ml) (sinise plastkattega)	Kuus 0,3 ml annust	10 viaali

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kasutamiseelse käsitlemise juhend

Süstedispersiooni steriilsuse tagamiseks peab Comirnaty JN.1 ettevalmistav tervishoiutöötaja järgima aseptika nõudeid.

Juhised üheannuseliste ja mitmeannuseliste viaalide kasutamiseks

- **Veenduge**, et viaalil oleks kas:
 - **hall plastkate** ja ravimi nimetus oleks **Comirnaty JN.1 30 mikrogrammi/annuses süstedispersioon** (12-aastased ja vanemad isikud) või
 - **sinine plastkate** ja ravimi nimetus oleks **Comirnaty JN.1 10 mikrogrammi/annuses süstedispersioon** (5...11-aastased lapsed).
- Kui viaalil on muu ravimi nimetus, vt vastava ravimvormi ravimi omaduste kokkuvõtet.
- Kui viaale hoitakse külmutatuna, tuleb need enne kasutamist lasta üles sulada. Külmunud viaalid tuleb ülessulamiseks viia ruumi, mille temperatuur on 2 °C...8 °C. Enne kasutamist tuleb veenduda, et viaalid oleks täielikult üles sulanud.
 - Üheannuselised viaalid: 10 viaaliga üheannuseliste viaalide pakendi ülessulamine võib võtta 2 tundi.
 - Mitmeannuselised viaalid: 10 viaaliga üheannuseliste viaalide pakendi ülessulamine võib võtta 6 tundi.
- Pärast viaalide võtmist temperatuurile 2 °C...8 °C tuleb uuendada karbil olevat kõlblikkusaega.
- Avamata viaale võib **hoida kuni 10 nädalat temperatuuril 2 °C...8 °C**, ületamata trükitud kõlblikkusaega (EXP).
- Teise võimalusena võib üksikuid külmutatud viaale lasta üles sulada 30 minuti jooksul temperatuuril kuni 30 °C.
- Enne kasutamist võib avamata viaale hoida kuni 12 tundi temperatuuril kuni 30 °C. Ülessulanud viaale võib käsitseda tavapärase valgustusega tubastes tingimustes.

0,3 ml annuste ettevalmistamine

- Segamiseks pöörake viaale enne kasutamist ettevaatlikult 10 korda ümber. Mitte loksutada.
- Enne segamist võib ülessulanud dispersioon sisaldada valgeid kuni valkjaid läbipaistmatuid amorfseid osakesi.
- Pärast segamist peab vaktsiin olema:
 - **halli plastkattega** viaalis: valge kuni valkjas, ilma nähtavate osakesteta dispersioon;
 - **sinise plastkattega** viaalis: selge kuni kergelt pärlelav, ilma nähtavate osakesteta dispersioon.
- Kui vaktsiinis on nähtavaid osakesi või kui selle värv on muutunud, ei tohi seda kasutada.
- Kontrollige, kas viaal on üheannuseline või mitmeannuseline ja järgige vastavaid alltoodud kasutusjuhiseid:
 - Üheannuselised viaalid
 - Tõmmake viaalist üks 0,3 ml annus vaktsiini.
 - Hävitage viaal ja järelejäänud vaktsiin.
 - Mitmeannuselised viaalid
 - Mitmeannuselised viaalid sisaldavad kuut 0,3 ml annust.
 - Järgides aseptika nõudeid puhastage viaali punnkork ühekordse antiseptilise tampooniga.
 - Tõmmake viaalist 0,3 ml Comirnaty JN.1.
 - Kuue annuse väljatõmbamiseks ühest viaalist tuleb kasutada **väikese tühimahuga süstlaid ja/või nõelu**. Süstla ja nõela kombinatsiooni tühimaht ei tohi olla suurem kui 35 mikrolitrit. Standardsete süstalde ja nõelte kasutamise korral ei pruugi ühes viaalis olla kuuenda annuse väljatõmbamiseks piisavalt vaktsiini.

- Üks vaktsiiniannus peab olema 0,3 ml.
- Kui viaali jäänud vaktsiini ei piisa täielikuks 0,3 ml annuseks, tuleb viaal ja järelejäänud vaktsiin hävitada.
- Märkige mitmeannuselisele viaalile õige kuupäev/kellaeg. Hävitage kasutamata vaktsiin 12 tunni möödumisel pärast esmast läbistamist.

Juhised süstlite kasutamiseks

Plastsüstlid

- Külmutatud plastsüstlid tuleb enne kasutamist lasta täielikult üles sulada.
 - 10 süstliga pakendi võib lasta üles sulada temperatuuril 2 °C...8 °C. Pakendi ülessulamise võib võtta 2 tundi.
 - Teise võimalusena võib karpi 10 külmutatud süstliga lasta üles sulada 60 minuti jooksul toatemperatuuril (kuni 30 °C).
- Kui üksik süstel on karbist välja võetud ja sellel on lastud üles sulada toatemperatuuril (kuni 30 °C), tuleb see kohe ära kasutada.
- Pärast süstlite võtmist temperatuurile 2 °C...8 °C tuleb uuendada karbil olevat kõlblikkusaega. Kui vaktsiin tarnitakse temperatuuril 2 °C...8 °C, tuleb veenduda, et kõlblikkusaeg oleks uuendatud.
- Ülessulanud (eelnevalt külmutatud) süstleid võib hoida kuni 10 nädalat temperatuuril 2 °C...8 °C, ületamata trükitud kõlblikkusaega (EXP). Pärast ülessulatamist ei tohi vaktsiini uuesti külmutada.
- Ülessulanud süstleid võib hoida enne kasutamist kuni 12 tundi temperatuuril 8 °C...30 °C ja neid võib käsitseda tavapärase valgustusega tubastes tingimustes.
- Eemaldage otsakork, pöörates seda aeglaselt vastupäeva. Mitte loksutada. Kinnitage süstlile intramuskulaarseks süsteks sobiv nõel ja manustage kogu süstli sisu.

Klaassüstlid

- Süstleid võib hoida enne kasutamist kuni 12 tundi temperatuuril 8 °C...30 °C ja neid võib käsitleda tavapärase valgustusega tubastes tingimustes.
- Eemaldage otsakork, pöörates seda aeglaselt vastupäeva. Mitte loksutada. Kinnitage süstlile intramuskulaarseks süsteks sobiv nõel ja manustage kogu süstli sisu.

Hävitamine

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBRID

Tabel 16. Comirnaty JN.1 müügiloa numbrid

Ravim	Konteiner	Müügiloa number
Comirnaty JN.1 30 mikrogrammi/annuses süstedispersioon	Üheannuselised viaalid	EU/1/20/1528/028
	Mitmeannuselised viaalid	EU/1/20/1528/029
Comirnaty JN.1 30 mikrogrammi/annuses süstedispersioon süstlis	Plastsüstlid	EU/1/20/1528/031
	Klaassüstlid	EU/1/20/1528/030
Comirnaty JN.1 10 mikrogrammi/annuses süstedispersioon	Üheannuselised viaalid	EU/1/20/1528/032
	Mitmeannuselised viaalid	EU/1/20/1528/033

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 21. detsember 2020

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 10. oktoober 2022

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

03.2025

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel:

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