

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

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Comirnaty JN.1 10 mikrogrammi/annuses süstedispersiooni kontsentraat
Comirnaty JN.1 3 mikrogrammi/annuses süstedispersiooni kontsentraat
COVID-19 mRNA vaktsiin

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Tabel 1. Comirnaty JN.1 kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis

Ravim	Konteiner	Annuseid konteineris (vt lõigud 4.2 ja 6.6)	Sisaldus annuses
Comirnaty JN.1 10 mikrogrammi/annuses süstedispersiooni kontsentraat	Mitmeannuseline viaal (1,3 ml) (oranž plastkate)	Pärast lahjendamist – 10 annust 0,2 ml	Üks annus (0,2 ml) sisaldab 10 mikrogrammi bretovameraani, COVID-19 mRNA vaktsiini (modifitseeritud nukleosiidiga, lipiidsetes nanoosakestes).
Comirnaty JN.1 3 mikrogrammi/annuses süstedispersiooni kontsentraat	Mitmeannuseline viaal (0,4 ml) (pruun plastkate)	Pärast lahjendamist – 10 annust 0,2 ml	Üks annus (0,2 ml) sisaldab 3 mikrogrammi bretovameraani, COVID-19 mRNA vaktsiini (modifitseeritud nukleosiidiga, lipiidsetes nanoosakestes).
	Mitmeannuseline viaal (0,48 ml) (kollane plastkate)	Pärast lahjendamist – 3 annust 0,3 ml	Üks annus (0,3 ml) sisaldab 3 mikrogrammi bretovameraani, COVID-19 mRNA vaktsiini (modifitseeritud nukleosiidiga, lipiidsetes nanoosakestes).

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

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

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Comirnaty JN.1 süstedispersiooni kontsentraat on näidustatud 6 kuu kuni 11 aasta vanuste imikute ja laste aktiivseks immuniseerimiseks, et ennetada SARS-CoV-2 poolt põhjustatud COVID-19.

Vaktsiini kasutamine peab toimuma kooskõlas ametlike juhenditega.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

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

Comirnaty JN.1 10 mikrogrammi/annuses süstedispersiooni kontsentraat manustatakse pärast lahjendamist ühekordse 0,2 ml intramuskulaarse süstena lastele vanuses 5...11 aastat, olenemata sellest, kas vaktsineeritavat on eelnevalt COVID-19 vastu vaktsineeritud või mitte (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

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

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

Comirnaty JN.1 3 mikrogrammi/annuses süstedispersiooni kontsentraat manustatakse pärast lahjendamist 3 intramuskulaarse süstena (esmane vaktsineerimisskeem). Teine annus on soovitatav manustada 3 nädalat pärast esimest annust ning kolmas annus vähemalt 8 nädalat pärast teist annust (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

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

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

Imikutele ja lastele vanuses 6 kuud kuni 4 aastat manustatakse Comirnaty JN.1 3 mikrogrammi/annuses süstedispersiooni kontsentraat pärast lahjendamist ühe intramuskulaarse süstena.

Isikutele, keda on eelnevalt COVID-19 vastu vaktsineeritud, 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).

Asendatavus

Comirnaty JN.1 3 mikrogrammi/annuses esmane vaktsineerimisskeem võib hõlmata mis tahes eelmist või praegust Comirnaty vaktsiini, kuid see ei tohi ületada esmaseks vaktsineerimisskeemiks vajalike annuste koguarvu. Esmane vaktsineerimisskeem tuleb manustada ainult üks kord.

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

Lapsed

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

Manustamisviis

Comirnaty JN.1 süstedispersiooni kontsentraati tuleb manustada pärast lahjendamist intramuskulaarselt (vt lõik 6.6).

Oranži plastkattega (10 annusega) või pruuni plastkattega (10 annusega) viaal

Pärast lahjendamist sisaldavad Comirnaty JN.1 **oranži plastkattega** või **pruuni plastkattega** viaalid **kümnet 0,2 ml vaktsiiniannust**. Kümne annuse väljatõmbamiseks ühest viaalist tuleb kasutada väikese tühimahuga süstlaid ja/või nõelu. Süstla ja nõela kombinatsiooni tühimaht ei tohi olla suurem kui 35 mikrolitrit. Standardsete süstalde ja nõelte kasutamise korral ei pruugi ühes viaalis olla kümnenda annuse väljatõmbamiseks piisavalt vaktsiini. Järgmised nõuded kohalduvad olenemata süstla ja nõela tüübist:

- üks vaktsiiniannus peab olema **0,2 ml**;

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

Kollase plastkattega (3 annusega) viaal

Pärast lahjendamist sisaldavad Comirnaty JN.1 **kollase plastkattega** viaalid **kolme 0,3 ml vaktsiiniannust**. Kolme annuse väljatõmbamiseks ühest viaalist võib kasutada standardseid süstlaid ja nõelu. Järgmised nõuded kohalduvad olenemata süstla ja nõela tüübist:

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

Imikutel vanuses 6...12 kuud on soovitatav süstekoht reie anterolateraalne külg. 1...4-aastastel isikutel on soovitatav süstekoht reie anterolateraalne külg või deltalihas. Viieaastastel ja vanematel isikutel on soovitatav süstekoht õlavarre deltalihas.

Vaktsiini ei tohi süstida intravaskulaarselt, subkutaanselt ega intradermaalselt.

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

Ettevaatusabinõud enne vaktsiini manustamist vt lõik 4.4.

Vaktsiini ülessulamise, käsitlemise ja hävitamise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

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

Üldised soovitused

Ülitundlikkus ja anafülaksia

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

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

Müokardiit ja perikardiit

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

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

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

Ärevusega seotud reaktsioonid

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

Kaasuvad haigused

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

Trombotsütopeenia ja hüübimishäired

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

Immuunpuudulikkusega isikud

Ohutust ja immunogeensust on hinnatud piiratud arvil 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 vaktsineeritutel. Täieliku kaitse tekkimiseks pärast vaktsineerimist võib kuluda kuni 7 päeva.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole uuritud.

Comirnaty JN.1 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 vaktsineeriti algselt heakskiidetud Comirnaty vaktsiiniga raseduse teisel ja kolmandal trimestril, ei ole näidanud ebasoodsa lõpptulemusega raseduste sagenemist. Ehkki andmed raseduse lõpptulemuste kohta pärast vaktsineerimist esimesel trimestril on hetkel piiratud, ei ole täheldatud raseduse katkemise riski suurenemist. Loomkatsed ei näita otseselt 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, jalgrattaga sõitmise ja masinate käsitlemise võimet. Samas võivad mõned lõigus 4.8 mainitud kõrvaltoimed ajutiselt mõjutada teie autojuhtimise, jalgrattaga sõitmise või masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

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

Algselt heakskiidetud Comirnaty vaktsiin

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

Uuringu 3 (II/III faas) analüüsi andmeil olid 2176 imikut (1458 algselt heakskiidetud Comirnaty 3 mikrogrammi rühmas ja 718 platseeborühmas) 6...23 kuu vanused. Tuginedes pimendatud, platseebokontrolliga jälgimisperioodi andmetele (andmete kogumise lõppkuupäev 28. veebruar 2023), jälgiti 720 imikut vanuses 6...23 kuud, kes said 3-annuselise esmase vaksineerimisskeemi (483 Comirnaty 3 mikrogrammi rühmas ja 237 platseeborühmas) mediaanajaga 1,7 kuud pärast kolmanda annuse manustamist.

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

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

Uuringu 3 (II/III faas) analüüsi andmeil olid 3541 last (2368 Comirnaty 3 mikrogrammi rühmas ja 1173 platseeborühmas) 2...4-aastased. Tuginedes pimendatud, platseebokontrolliga jälgimisperioodi andmetele (andmete kogumise lõppkuupäev 28. veebruar 2023), jälgiti 1268 last vanuses 2...4 aastat, kes said 3-annuselise esmase vaksineerimisskeemi (863 Comirnaty 3 mikrogrammi rühmas ja 405 platseeborühmas) mediaanajaga 2,2 kuud pärast kolmanda annuse manustamist.

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

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

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

Comirnaty üldine ohutusprofiil 5...11-aastastel osalejatel sarnanes ≥ 16 -aastaste osalejate omaga. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed 5...11-aastastel lastel, kes said kaks annust, olid valu süstekohas (> 80%),

väsimus (> 50%), peavalu (> 30%), punetus ja turse süstekohas (≥ 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 esmase vaktsineerimisskeemi 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 vaktsineerimisskeemi 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 Comirnaty 30 µg ja kokku 22 021 osalejale vanuses ≥ 16 aastat manustati platseebot (sh noorukid vanuses 16...17 aastat, kellest 138-le manustati vaktsiini ja 145-le platseebot). Kokku 20 519 osalejale vanuses ≥ 16 aastat manustati 2 annust Comirnaty't.

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

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

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

Osalejad vanuses ≥ 12 aastat – pärast tõhustusannust

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

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

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

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

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

Omikrontüve suhtes kohandatud Comirnaty

Imikud vanuses 6...23 kuud – pärast tõhususannust (neljandat annust)

Uuringu 6 (III faas, 2. ja 3. rühm) kahes rühmas said 160 osalejat (2. rühmas 92, 3. rühmas 68) vanuses 6...23 kuud, kes olid eelnevalt saanud 3 Comirnaty annust, 2,1...8,6 kuud pärast 3. annuse saamist (2. rühm) või 3,8...12,5 kuud pärast 3. annuse saamist (3. rühm) Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mikrogrammi) tõhususannuse (neljanda annuse). Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tõhususannuse (neljanda annuse) saanud 2. rühmas osalejate jälgimise mediaanaeg oli 4,4 kuud ja 3. rühmas osalejate jälgimise mediaanaeg 6,4 kuud.

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tõhususannuse (neljanda annuse) ohutusprofiil oli sarnane sellele, mida täheldati pärast 3 annust. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed 6...23 kuu vanustel osalejatel olid ärrituvus ($> 30\%$), söögiisu vähenemine ($> 20\%$), uimasus, süstekoha tundlikkus ja palavik ($> 10\%$).

Lapsed vanuses 2...4 aastat – pärast tõhususannust (neljandat annust)

Uuringu 6 (III faas, 2. ja 3. rühm) kahes rühmas said 1207 osalejat (2. rühmas 218, 3. rühmas 989) vanuses 2...4 aastat, kes olid eelnevalt saanud 3 Comirnaty annust, 2,1...8,6 kuud pärast 3. annuse saamist (2. rühm) või 2,8...17,5 kuud pärast 3. annuse saamist (3. rühm) Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mikrogrammi) tõhususannuse (neljanda annuse). Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tõhususannuse (neljanda annuse) saanud 2. rühmas osalejate jälgimise mediaanaeg oli 4,6 kuud ja 3. rühmas osalejate jälgimise mediaanaeg 6,3 kuud.

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tõhususannuse (neljanda annuse) ohutusprofiil oli sarnane sellele, mida täheldati pärast 3 annust. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed 2...4-aastastel osalejatel olid valu süstekohas ($> 30\%$) ja väsimus ($> 20\%$).

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

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

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

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

Comirnaty ja Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 kliinilistes uuringutes ja Comirnaty turuletulekujärgsete kogemuste käigus 6 kuu vanustel ja vanematel isikutel täheldatud kõrvaltoimete tabel

Kliiniliste uuringute käigus 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 6 kuu vanustel ja vanematel isikutel esinenud kõrvaltoimed

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

a. 5-aastastel ja vanematel osalejatel teatati lümfadenopaatiaastast sagedamini pärast tõhusustannust ($\leq 2,8\%$) kui pärast esmase vaktsineerimiskeemi annuseid ($\leq 0,9\%$).

- b. Urtikaaria (≥ 5 -aastastel osalejatel) ja angioödeemi (≥ 6 -kuustel osalejatel) esinemissagedus oli harv.
- c. Kliinilise uuringu ohutusosalase jälgimisperioodi jooksul seisuga 14. november 2020 teatas neli osalejat COVID-19 mRNA vaksini rühmas ägedast perifeersest näonärvihalvatusest. Näonärvihalvatus tekkis 37. päeval pärast 1. annuse saamist (osaleja ei saanud 2. annust) ning 3., 9. ja 48. päeval pärast 2. annuse saamist. Platseeborühmas ägeda perifeerse näonärvihalvatuse (ehk paralüüsi) juhtudest ei teatatud.
- d. Kõrvaltoime tuvastati turuletulekujärgselt.
- e. Kohaldub vaksineeritud käsivarrele.
- f. Teise annuse manustamise järgselt oli pürekia esinemissagedus suurem kui pärast esimese annuse manustamist.
- g. Müügiloo andmise järel on teatatud näo tursest vaksini saanud isikutel, kellel on anamneesis dermatoloogiliste täiteainete süsted.
- h. Osalejatel vanuses 6 kuud kuni 11 aastat ning immuunpuudulikkusega 2-aastastel ja vanematel osalejatel esines süstekoha punetust sagedamini (väga sage).
- i. Lööbe esinemissagedus 6...23 kuu vanustel osalejatel oli sage.
- j. Söögiisu vähenemise esinemissagedus 6...23 kuu vanustel osalejatel oli väga sage.
- k. Ärritus, tundlikkus süstekohas ja uimasus esinevad 6...23 kuu vanustele osalejatel.
- l. Enamik juhte näis olevat kerged ja ajutised.
- m. 18-aastastel ja vanematel rasedatel ning 2...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).

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 vaksini. 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 vaksini.

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

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigest võimalikest kõrvaltoimetest teatada 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. Esialgses 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 ogavalgu S, mille kesksel heeliksil on kaks punktmutsiooni. Nende kahe aminohappe mutatsioon proliiniks lukustab ogavalgu S antigeenselt eelistatud fusioonieelsesse struktuuri. Vaktsiin kutsub esile nii neutraliseerivate antikehade kui ka rakulise immuunvastuse tekke ogavalgu antigeeni vastu, mis võivad osaleda COVID-19 vastases kaitses.

Efektiivsus

Omikrontüve suhtes kohandatud Comirnaty

Immunogeensus lastel vanuses 6 kuud kuni 4 aastat – pärast tõhustusannust (neljas annus)

Uuringu 6 alarühmas said 310 osalejat vanuses 6 kuud kuni 4 aastat pärast 3 eelnevat annust Comirnaty 3 mikrogrammi/annuses süstedispersiooni kontsentrati Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mikrogrammi) tõhustusannuse (neljanda annuse). Tulemused hõlmavad immunogeensusandmeid uuringu 3 võrdlusalarühmast, kus osalenud 6 kuu kuni 4 aasta vanused uuritavad said 3 annust Comirnaty 3 mikrogrammi/annuses süstedispersiooni kontsentrati.

Omicron BA.4-5 ja võrdlustüvede vastaste 50% neutraliseerivate antikehade tiitrite (NT50) analüüsiandmed osalejatel vanuses 6 kuud kuni 5 aastat, kes said uuringus 6 Comirnaty (kahevalentne BA.4-5) tõhustusannuse, võrreldes uuringu 3 alarühmas osalejatega, kes said 3 Comirnaty annust, näitasid omikrontüve BA.4-5 vastase reaktsiooni osas Comirnaty tõhustusannuse paremust võrreldes Comirnaty 3 annusega geomeetrilise keskmise suhte (*geometric mean ratio*, GMR) põhjal ja mittehalmemust seroloogilise vastuse määrade erinevuse põhjal ning võrdlustüve vastase immuunvastuse mittehalmemust GMR-i ja seroloogilise vastuse määrade erinevuse põhjal (tabel 3).

Tabel 3. Alamuuringu B 2. rühm – geomeetrilise keskmise suhted ja seroloogilise vastusega osalejate osakaalude erinevus (1 kuu pärast 4. annust uuringus 6 / 1 kuu pärast 3. annust uuringus 3) – osalejad, kelle kohta olid või puudusid tõendid infektsiooni varasema põdemise kohta – vanuses 6 kuud kuni 4 aastat – hinnatava immunogeensusega populatsioon

Geomeetrilise keskmise suhted (1 kuu pärast 4. annust uuringus 6 / 1 kuu pärast 3. annust uuringus 3)					
Analüüs^f	Comirnaty (kahevalentne BA.4-5) (3 µg) Uuring 6		Comirnaty (3 µg) Uuringu 3 alarühm		Comirnaty (kahevalentne BA.4-5) (3 µg) / Comirnaty (3 µg) GMR^c (95% CI)^c
	n^a	GMT^b (95% CI)^b	n^a	GMT^b (95% CI)^b	
SARS-CoV-2 neutraliseerimise analüüs – Omicron BA.4-5 – NT50 (tiiter)	223	1839,3 (1630,5; 2074,9)	238	941,0 (838,1; 1058,2)	1,95 (1,65; 2,31) ^d
SARS-CoV-2 neutraliseerimise analüüs – võrdlustüvi – NT50 (tiiter)	223	6636,3 (6017,5; 7318,8)	238	7305,4 (6645,5; 8030,7)	0,91 (0,79; 1,04) ^e
Seroloogilise vastusega osalejate osakaalude erinevus ((1 kuu pärast 4. annust uuringus 6 / 1 kuu pärast 3. annust uuringus 3)					
Analüüs^f	Comirnaty (kahevalentne BA.4-5) (3 µg) Uuring 6		Comirnaty (3 µg) Uuringu 3 alarühm		Erinevus %^j (95% CI)^k
	N^g	n^h (%) (95% CI)ⁱ	N^g	n^h (%) (95% CI)ⁱ	
SARS-- CoV--2 neutraliseerimise analüüs – Omicron BA.4-5 – NT50 (tiiter)	223	149 (66,8) (60,2; 73,0)	238	120 (50,4) (43,9; 56,9)	19,99 (11,61; 28,36) ^l
SARS-CoV-2 neutraliseerimise analüüs – võrdlustüvi– NT50 (tiiter)	223	110 (49,3) (42,6; 56,1)	238	141 (59,2) (52,7; 65,5)	-0,15 (-7,79; 7,48) ^m

Lühendid: CI = usaldusvahemik (*confidence interval*); GMR = geomeetrilise keskmise suhte (*geometric mean ratio*); LLOQ = kvantifitseerimise alampiir (lower limit of *quantitation*); LSMean = vähimruutude keskmine (*least square means*); 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 NT50 ≥ 4-kordne suurenemine võrreldes uuringueelsete näitajatega (enne uuringuvaktsiini 1. annust). Kui uuringueelne näitaja on väiksem kui LLOQ, peetakse vaktsineerimisjärgset tulemust ≥ 4 × LLOQ seroloogiliseks vastuseks.

- n = osalejate arv, kellel on antud proovide võtmise ajapunktides konkreetse analüüsi kehtivad ja kindlad analüüsitulemused.
- GMT-d ja kahepoolset usaldusvahemikud arutati LS-i keskmiste ja vastavate usaldusvahemike astendamiseks, võttes aluseks logaritmiliselt teisendatud neutraliseerivate tiitrite analüüsi, kasutades uuringueelset neutraliseerival tiitril (logaritmiline skaala), infektsiooni nakatumisel / põdemise raskusastmel pärast uuringu algust, vanuserühmal (ainult vanuses ≥ 6 kuud kuni < 5 aastat) ja vaktsiinirühmal põhinevat lineaarset regressioonimudelit. Analüüsitulemustele, mille väärtus jäi alla LLOQ, määrati väärtuseks 0,5 × LLOQ.
- GMR-id ja kahepoolset usaldusvahemikud arutati analüüsi LS-i keskmiste erinevuste ja vastavate usaldusvahemike astendamiseks, kasutades eespool kirjeldatud regressioonimudelit.
- Paremus kinnitatakse juhul, kui osakaalude erinevuse kahepoolse 95% usaldusvahemiku alampiir on > 1.
- Mittehalvemus kinnitatakse juhul, kui GMR-i kahepoolse 95% usaldusvahemiku alampiir on > 0,67 ja GMR-i punkthinnang on ≥ 0,8.
- SARS-CoV-2 NT50 määramiseks kasutati valideeritud 384 süvendiga analüüsiplatvormi (originaaltüvi [2020. aasta jaanuaris isoleeritud USA WA1/2020] ja Omicron B.1.1.529 alamvariant BA.4/BA.5).
- N = osalejate arv, kellel on nii vaktsineerimiseelses ajapunktis kui ka antud proovivõtu ajapunktis tehtud spetsiifiliste analüüside kehtivad ja kindlaksmääratud tulemused. Neid väärtuseid kasutatakse nimetajatena osakaalu arvutamisel.
- n = osalejate arv, kellel oli antud analüüsile antud proovivõtu ajapunktis seroloogiline vastus.
- Täpne kahepoolne usaldusvahemik, mille arvutamiseks kasutati Clopperi-Pearsoni meetodit.
- Miettineni ja Nurminen meetodil põhinev osakaalude kohandatud erinevus, stratifitseeritud uuringueelse

neutraliseeriva tiitri kategooria järgi (< mediaan, ≥ mediaan), mille väljendamiseks kasutati protsenti (Comirnaty (kahevalentne BA.4-5) [3 µg] – Comirnaty [3 µg]). Uuringueelsete neutraliseerivate tiitrite mediaan arvatati kahe võrdlusrühma koondandmete põhjal.

- k. Miettineni ja Nurminen meetodil põhinev kahepoolne usaldusvahemik stratifitseeritud osakaalude kohandatud erinevuse väljatoomiseks uuringueelse neutraliseeriva tiitri kategooria järgi (< mediaan, ≥ mediaan), mille väljendamiseks kasutati protsenti.
- l. Mittehalvemus kinnitatakse juhul, kui seroloogilise vastusega osalejate osakaalude erinevuse kahepoolse 95% usaldusvahemiku alampiir on > -5%.
- m. Mittehalvemus kinnitatakse juhul, kui seroloogilise vastusega osalejate osakaalude erinevuse kahepoolse 95% usaldusvahemiku alampiir on > -10%.

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

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

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

Vaktsiini immunogeensusu tulemused pärast tõhustusannuse manustamist 5...11-aastastele osalejatele on esitatud tabelis 4.

Tabel 4. 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 immunogeensusu populatsioon

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

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

a. Uuringuplaaniga kindlaks määratud vereproovi võtmise ajad.

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

- c. GMT-d ja kahepoolsed 95% usaldusvahemikud arvutati tiitrite keskmise logaritmi ja vastavate usaldusvahemike astendamise (Student T jaotuse alusel). Analüüsitulemustele, mille väärtus jäi alla LLOQ, määrati väärtuseks $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- d. 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.
- e. SARS-CoV-2 NT50 määramiseks kasutati valideeritud 384 süvendiga analüüsiplatvormi (originaaltüvi [2020. aasta jaanuaris isoleeritud USA-WA1/2020] ja Omicron B.1.1.529 alamvariant BA.4/BA.5).

Immunogeensus 12-aastastel ja vanematel osalejatel – pärast tõhustusannust (neljandat annust)

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

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

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

Uuringus hinnati ka Omicron BA.4-5 SARS-CoV-2 ja võrdlustüvede vastase NT50 sisaldust enne vaktsineerimist ja 1 kuu pärast vaktsineerimist osalejatel, kes said tõhustusannuse (neljanda annuse) (tabel 6).

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

SARS-CoV-2 GMT-d (NT50) 1 kuu pärast vaktsineerimisskeemi								
SARS-CoV-2 neutraliseerimise analüüs	Uuring 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Uuringu 4 alarühm Comirnaty		Vanuserühmade võrdlus	Vaktsiini- rühmade võrdlus
	18...55-aastased		56-aastased ja vanemad		56-aastased ja vanemad		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 ^f)
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								
	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Uuringu 4 alarühm Comirnaty		Vanuserühmade võrdlus	Vaktsiini- rühmade võrdlus ≥ 56-aastased
	18...55-aastased		56-aastased ja vanemad		56-aastased ja vanemad		Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 18...55-aastased / ≥ 56-aastased	Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5/ Comirnaty
SARS-CoV-2 neutraliseerimise analüüs	N^h	nⁱ (%) (95% CI)^k	N^h	nⁱ (%) (95% CI)^k	N^h	nⁱ (%) (95% CI)^l	Erinevus^k (95% CI)^l	Erinevus^k (95% CI)^l
Omicron BA.4-5 – NT50 (tiiter) ^d	294	180 (61,2) (55,4; 66,8)	282	188 (66,7) (60,8; 72,1)	273	127 (46,5) (40,5; 52,6)	-3,03 (-9,68; 3,63) ^m	26,77 (19,59; 33,95) ⁿ

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

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

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

Tabel 6. Geomeetrilised keskmised tiitrid – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 alarühmad uuringus 5 – enne ja 1 kuu pärast tõhustusannuse (neljanda annuse) manustamist – 12-aastased ja vanemad osalejad, kelle kohta olid või puudusid tõendid infektsiooni varasema põdemise kohta – hinnatava immunogeensusega populatsioon

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

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

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

Comirnaty

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

Efektiivsus osalejatel vanuses ≥ 16 aastat – pärast 2 annust

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

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

ja 68 platseeborühmas) ning 1616 osalejat vanuses ≥ 75 aastat (804 COVID-19 mRNA vaktsiini rühmas ja 812 platseeborühmas).

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

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

Vaktsiini efektiivsusandmed on esitatud tabelis 7.

Tabel 7. 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 ühe COVID-19-ga kooskõlas oleva sümptomiga [*Haigusjuhu määratlus: (vähemalt üks järgmistest) palavik, uus või süvenev köha, uus või süvenev düspnoe, külmavärinad, uus või süvenev lihasevalu, uus maitse- või lõhnataju kaotus, valulik kõri, diarröa või oksendamine.]

* Analüüsiti osalejaid, kelle kohta puudusid seroloogilised ja viroloogilised tõendid (7 päeva enne viimast annust) SARS-CoV-2 infektsiooni eelneva põdemise kohta (st N-siduvate antikehade analüüs [seerumis] oli 1. visiidil negatiivne ning SARS-CoV-2 1. ja 2. visiidil nukleiinhappe amplifikatsiooni meetodil (*nucleic acid amplification tests*, NAAT) [ninakaabe] tuvastamatu) ning kelle NAAT-i (ninakaape) 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 8.

Tabel 8. Vaktsiini efektiivsus – COVID-19 esmakordne tekkimine alates 7. päevast pärast 2. annuse saamist, vanuserühmade kaupa – osalejad, kelle kohta puudusid tõendid SARS-CoV-2 infektsiooni* varasema põdemise kohta enne 7 päeva möödumist 2. annuse manustamisest – hinnatava efektiivsusega (7 päeva) populatsioon platseebokontrolliga jälgimisperioodi jooksul

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

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

* Analüüsiti osalejaid, kelle kohta puudusid tõendid SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta (st N-siduvate antikehade analüüs [seerumis] oli 1. 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 = 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 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 vaktsiini 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 9), 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 9. 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 põhisedelt.

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

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

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

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

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

Uuringu 2 esimeses analüüsis (mis vastab järelkontrolli kestuse mediaanile > 2 kuud pärast 2. annust) 12...15-aastastel noorukitel, kelle kohta puudusid tõendid varasema infektsiooni põdemise kohta, ei esinenud haigusjuhte 1005 vaktsiini saanud osalejal ning esines 16 juhtu 978 platseebot saanud osalejal.

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

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

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

Uuringus 2 analüüsiti SARS-CoV-2 neutraliseerivate antikehade tiitreid 1 kuu pärast 2. annust juhuslikult valitud osalejate alarühmas, kellel ei olnud seroloogilisi ega 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.

Esialgused vaktsiini efektiivsust kirjeldavad tulemused 5...11-aastastel lastel, kelle kohta puudusid tõendid SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta, on esitatud tabelis 10. COVID-19 juhtumeid ei täheldatud ei vaktsiinirühmas ega platseeborühmas osalejatel, kelle kohta olid tõendid SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta.

Tabel 10. Vaktsiini efektiivsus – COVID-19 esmakordne tekkimine 7 päeva jooksul pärast 2. annuse saamist: puudusid tõendid infektsiooni esinemise kohta enne 7 päeva möödumist 2. annuse manustamisest – II/III faas – lapsed vanuses 5...11 aastat, hinnatava efektiivsusega populatsioon

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

Märkus. Haigusjuhud kinnitati pöördtranskriptsiooni-polümeraasi ahelreaktsiooniga (RT-PCR) ja vähemalt ühe COVID-19-ga kooskõlas oleva sümptomiga (sümptomid olid muu hulgas palavik, uus või süvenev kõha, uus või

süvenev düspnoe, külmavärinad, uus või süvenev lihasevalu, uus maitse- või lõhnataju kaotus, valulik kõri, diarröa või oksendamine).

- * Analüüsi osalejaid, kelle kohta puudusid tõendid SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta (st N-siduvate antikehade analüüs [seerumis] oli 1. visiidil negatiivne ning SARS-CoV-2 1. ja 2. visiidil ninakaapega tuvastamatu) ning kelle ninakaape uuringutulemused olid negatiivsed igal plaanivälisel visiidil enne 7 päeva möödumist 2. annuse manustamisest.
- a. N = konkreetsetes rühmas osalejate arv.
- b. n1 = tulemusnäitajate määratlusele vastavate osalejate arv.
- c. Antud tulemusnäitaja kogu jälgimisaeg 1000 inimaasta kohta kõigil uuritava tulemusnäitaja riskirühma kuuluvatel osalejatel. COVID-19 haigusjuhtude loendamise periood: 7 päeva pärast 2. annuse manustamist kuni jälgimisperioodi lõpuni.
- d. n2 = tulemusnäitaja riskirühma kuuluvate osalejate arv.

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

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

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

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

Tabel 11. 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 – immunogeensuseandmete ülekandmise alarühm – II/III faas – hinnatava immunogeensusega populatsioon

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

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

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

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

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

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

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

Immunogeensus lastel vanuses 5...11 aastat (st 5 kuni < 12-aastased) – pärast tõhustusannust
Uuringus 3 manustati Comirnaty tõhustusannus 401-le juhuslikult valitud osalejale. Tõhustussannuse efektiivsus lastel vanuses 5...11 aastat tuletatakse immunogeensususe põhjal. Immunogeensususe hindamiseks määrati SARS-CoV-2 võrdlustüve (USA WA1/2020) NT50. Üks kuu pärast tõhustusannuse saamist näitasid NT50 analüüsid GMT-de olulist suurenemist 5...11-aastastel lastel, kelle kohta puudusid kuni 1 kuu pärast 2. annuse ja tõhustusannuse saamist seroloogilised ja virooloogilised tõendid varasema SARS-CoV-2 infektsiooni kohta. See analüüs on kokku võetud tabelis 12.

Tabel 12. Geomeetriliste keskmiste tiitrite kokkuvõte – NT50 – osalejad, kelle kohta puudusid tõendid infektsiooni põdemise kohta – II/III faas – immunogeensususe alarühm – 5...11-aastased – hinnatava immunogeensususega populatsioon

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

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

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

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

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

Vaktsiini efektiivsuse tulemused 6 kuu kuni 4 aasta vanustel osalejatel pärast 3. annust on esitatud tabelis 13.

Tabel 13. Vaktsiini efektiivsus – COVID 19 esmakordne tekkimine alates 7. päevast pärast 3. annuse saamist – pimendatud jälgimisperiod - osalejad, kelle kohta puudusid tõendid infektsiooni põdemise kohta enne 7. päeva möödumist 3. annuse saamisest – II/III faas – vanus 6 kuud kuni 4 aastat – hinnatava (3 annuse) efektiivsusega populatsioon

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Esmastes immunogeensusandmete ülekandmise analüüsid võrreldi geomeetrilisi keskmisi tiitreid (kasutades geomeetrilist keskmist suhet [GMR]) ja seroloogilise vastuse (määratletud kui NT50 ≥ 4 -kordne suurenemine võrreldes uuringueelsete näitajatega (enne 1. annust)) määrasid hinnatava immunogeensususega populatsioonis 6...23 kuu vanustel ja 2...4-aastastel osalejatel, kelle kohta puudusid tõendid infektsiooni põdemise kohta kuni 1 kuu jooksul pärast 3. annuse saamist, ning 16...25-aastastel osalejatel, kelle kohta puudusid tõendid infektsiooni põdemise kohta kuni 1 kuu jooksul pärast 2. annuse saamist. Eelnevalt kindlaksmääratud immunogeensusandmete ülekandmise kriteeriumid olid täidetud nii GMR-i kui ka seroloogilise vastuse erinevuse osas mõlemas vanuserühmas (tabel 14).

Tabel 14. SARS-CoV-2 GMT-d (NT50) ja seroloogilise vastusega osalejate protsentuaalne erinevus 1 kuu pärast vaktsineerimisskeemi – immunogeensusandmete ülekandmise alarühm – osalejad vanuses 6 kuud kuni 4 aastat (uuring 3) 1 kuu pärast 3. annust ja osalejad vanuses 16...25 aastat (uuring 2) 1 kuu pärast 2. annust – kelle kohta puudusid tõendid varasema SARS-CoV-2 infektsiooni põdemise kohta – hinnatava immunogeensususega populatsioon

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

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

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

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

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

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 immunosupressantidega 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.

Immunogeensusandmete analüüsid 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 ≥ 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 ≥ 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 erütem ning suurenes vere valgeliblede (sh basofiilide ja eosinofiilide) arv, mis on kooskõlas põletikulise ravivastusega; lisaks täheldati portaalhapatotsüütide 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-ditetradeetsüülsetamiid (ALC-0159)

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

Kolesterool

Trometamool

Trometamoolvesinikkloriid

Sahharoos

Süstevesi

6.2 Sobimatus

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

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaalid

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

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

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

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

Üles sulada laskmise protseduur

Kui viaale on säilitatud külmutatult temperatuuril $-90\text{ °C} \dots -60\text{ °C}$, võib vaktsiini 10 viaaliga pakendid lasta üles sulada temperatuuril $2\text{ °C} \dots 8\text{ °C}$:

- **oranži plastkatttega** viaalid: 4 tunni jooksul;
 - **pruuni plastkatttega** või **kollase plastkatttega** viaalid: 2 tunni jooksul.
- Üksikud viaalid lasta üles sulada toatemperatuuril (kuni 30 °C) 30 minuti jooksul.

Ülessulanud (eelnevalt külmutatud) viaalid

10 nädalat säilitamist ja transportimist temperatuuril $2\text{ °C} \dots 8\text{ °C}$ 18-kuulise kõlblikkusaja jooksul.

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

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

Ülessulanud viaale võib käsitseda tavapärase valgustusega tubastes tingimustes.

Ülessulanud vaktsiini ei tohi uuesti külmutada.

Külmkapist väljavõetud vaktsiini käsitlemine erinevatel temperatuuridel

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

See teave on mõeldud tervishoiutöötajate juhendamiseks ainult ajutiste temperatuurikõikumiste korral.

Lahjendatud ravim

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

6.4 Säilitamise eritingimused

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

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

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

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi ülessulamist ja lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Oranži plastkatttega (10 annusega) viaal

$1,3\text{ ml}$ süstedispersiooni kontsentrati 2 ml läbipaistvas mitmeannuselises viaalis (I tüüpi klaasist), mis on suletud punnkorgi (sünteesilisest broombutüülkummist) ja kinnitatud alumiiniumümbrisega, millel on eemaldatav oranž plastkate. Üks viaal sisaldab **10 annust**, vt lõik 6.6.

Pakendi suurus: 10 viaali

Pruuni plastkatttega (10 annusega) viaal

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

Pakendi suurus: 10 viaali

Kollase plastkatttega (3 annusega) viaal

0,48 ml süstedispersiooni kontsentrati 2 ml läbipaistvas mitmeannuselises viaalis (I tüüpi klaasist), mis on suletud punnkorgi (sünteesilisest broombutüülkummist) ja kinnitatud alumiiniumümbrisega, millel on eemaldatav kollane plastkate. Ühes viaalis on **3 annust**, vt lõik 6.6.

Pakendi suurused: 10 viaali.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Oranži plastkatttega (10 annusega) või pruuni plastkatttega (10 annusega) viaal

Oranži plastkatttega või pruuni plastkatttega viaali kasutamiseelse käsitlemise juhend

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

- **Veenduge**, et viaalil oleks kas:
 - **oranž plastkate** ja ravimi **nimetus oleks Comirnaty JN.1 10 mikrogrammi/annuses süstedispersiooni kontsentrati** (lapsed vanuses 5...11 aastat) või
 - **pruun plastkate** ja ravimi **nimetus oleks Comirnaty JN.1 3 mikrogrammi/annuses süstedispersiooni kontsentrati** (imikud ja lapsed vanuses 6 kuud kuni 4 aastat).
 - Kui viaalil on muu ravimi nimetus või teist värvi plastkate, vt vastava ravimvormi ravimi omaduste kokkuvõtet.
- Kui viaale hoitakse külmutatuna, tuleb need enne kasutamist lasta üles sulada. Külmunud viaalid tuleb ülessulamiseks viia ruumi, mille temperatuur on 2 °C...8 °C; 10 viaaliga pakendi ülessulamine võib võtta:
 - **oranži plastkatttega** viaalid: 4 tundi;
 - **pruuni plastkatttega** viaalid: 2 tundi.
- Enne kasutamist tuleb veenduda, et viaalid oleks täielikult üles sulanud.
- Pärast viaalide võtmist temperatuurile 2 °C...8 °C tuleb uuendada karbil olevat kõlblikkusaega.
- Avamata viaale võib **hoida kuni 10 nädalat temperatuuril 2 °C...8 °C**, ületamata trükitud kõlblikkusaega (EXP).
- Teise võimalusena võib üksikuid külmutatud viaale lasta üles sulada 30 minuti jooksul temperatuuril kuni 30 °C.
- Enne kasutamist võib avamata viaale hoida kuni 12 tundi temperatuuril kuni 30 °C. Ülessulanud viaale võib käsitseda tavapärase valgustusega tubastes tingimustes.

Oranži plastkatttega või pruuni plastkatttega viaalide sisu lahjendamine

- Laske ülessulanud dispersiooniga viaalil soojeneda toatemperatuurini ning enne lahjendamist pöörake seda ettevaatlikult 10 korda ümber. Mitte loksutada.
- Enne lahjendamist võib ülessulanud dispersioon sisaldada valgeid või valkjaid läbipaistmatuid amorfseid osakesi.
- Ülessulatatud vaktsiini tuleb lahjendada originaalviaalis:
 - **oranži plastkatttega** viaalid: **1,3 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega**, kasutades 21 G või peenemat nõela ja järgides aseptika nõudeid;
 - **pruuni plastkatttega** viaalid: **2,2 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega**, kasutades 21 G või peenemat nõela ja järgides aseptika nõudeid.
- Enne nõela väljatõmbamist viaali punnkorgist tasakaalustage rõhk viaalis, tõmmates tühja lahjendussüstlasse õhku.

- Pöörake viaale lahjendatud dispersiooniga ettevaatlikult 10 korda ümber. Mitte loksutada.
- Lahjendatud vaktsiin peab olema valge kuni valkjās, ilma nähtavate osakesteta dispersioon. Kui lahjendatud vaktsiinis on nähtavaid osakesi või kui selle värv on muutunud, ei tohi seda kasutada.
- Pärast lahjendamist tuleb viaalidele märkida õige **hävitamise kuupäev ja kellaaeg**.
- **Pärast lahjendamist** hoida temperatuuril 2 °C...30 °C ja kasutada **12 tunni** jooksul.
- Lahjendatud dispersiooni ei tohi lasta külmuda ja seda ei tohi loksutada. Kui hoiate lahjendatud dispersiooni külmkapis, laske sellel enne kasutamist toatemperatuurini soojeneda.

0,2 ml annuste ettevalmistamine, kasutades oranži plastkattega või pruuni plastkattega viaale

- Pärast lahjendamist sisaldab viaal 2,6 ml ning sellest saab välja tõmmata **kümme 0,2 ml annust**.
- Järgides aseptika nõudeid puhastage viaali punnkork ühekordse antiseptilise tampooniga.
- Tõmmake viaalist **0,2 ml** Comirnaty JN.1.
- Kümne annuse väljatõmbamiseks ühest viaalist tuleb kasutada **väikese tühimahuga süstlaid ja/või nõelu**. Süstla ja nõela kombinatsiooni tühimaht ei tohi olla suurem kui 35 mikrolitrit. Standardsete süstalde ja nõelte kasutamise korral ei pruugi ühes viaalis olla kümnenda annuse väljatõmbamiseks piisavalt vaktsiini.
- Üks vaktsiiniannus peab olema **0,2 ml**.
- Kui viaali jäänud vaktsiini ei piisa täielikuks **0,2 ml** annuseks, tuleb viaal ja järelejäänud vaktsiin hävitada.
- Hävitage kasutamata vaktsiin 12 tunni möödumisel pärast lahjendamist.

Kollase plastkattega (3 annusega) viaal

Kollase plastkattega viaali kasutamiseelse käsitsemise juhend

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

- **Veenduge**, et viaalil oleks **kollane plastkate** ja ravimi **nimetus oleks Comirnaty JN.1 3 mikrogrammi/annuses süstedispersiooni kontsentratsioon** (imikud ja lapsed vanuses 6 kuud kuni 4 aastat).
- Kui viaalil on muu ravimi nimetus või teist värvi plastkate, vt vastava ravimvormi ravimi omaduste kokkuvõtet.
- Kui viaale hoitakse külmutatuna, tuleb need enne kasutamist lasta üles sulada. Külmunud viaalid tuleb ülessulamiseks viia ruumi, mille temperatuur on 2 °C...8 °C; 10 viaaliga pakendi ülessulamine võib võtta 2 tundi. Enne kasutamist tuleb veenduda, et viaalid oleks täielikult üles sulanud.
- Pärast viaalide võtmist temperatuurile 2 °C...8 °C tuleb uuendada karbil olevat kõlblikkusaega.
- Avamata viaale võib **hoida kuni 10 nädalat temperatuuril 2 °C...8 °C**, ületamata trükitud kõlblikkusaega (EXP).
- Teise võimalusena võib üksikuid külmutatud viaale lasta üles sulada 30 minuti jooksul temperatuuril kuni 30 °C.
- Enne kasutamist võib avamata viaale hoida kuni 12 tundi temperatuuril kuni 30 °C. Ülessulanud viaale võib käsitseda tavapärase valgustusega tubastes tingimustes.

Kollase plastkattega viaalide sisu lahjendamine

- Laske ülessulanud dispersiooniga viaalil soojeneda toatemperatuurini ning enne lahjendamist pöörake seda ettevaatlikult 10 korda ümber. Mitte loksutada.
- Enne lahjendamist võib ülessulanud dispersioon sisaldada valgeid või valkjaid läbipaistmatuid amorfseid osakesi.
- Ülessulanud vaktsiini tuleb lahjendada originaalviaalis **1,1 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega**, kasutades 21 G või peenemat nõela ja järgides aseptika nõudeid.
- Enne nõela väljatõmbamist viaali punnkorgist tasakaalustage rõhk viaalis, tõmmates tühja lahjendussüstlasse 1,1 ml õhku.
- Pöörake viaale lahjendatud dispersiooniga ettevaatlikult 10 korda ümber. Mitte loksutada.
- Lahjendatud vaktsiin peab olema valge kuni valkjās, ilma nähtavate osakesteta dispersioon. Kui lahjendatud vaktsiinis on nähtavaid osakesi või kui selle värv on muutunud, ei tohi seda kasutada.

- Pärast lahjendamist tuleb viaalidele märkida õige **hävitamise kuupäev ja kellaaeg**.
- **Pärast lahjendamist** hoida temperatuuril 2 °C...30 °C ja kasutada **12 tunni** jooksul.
- Lahjendatud dispersiooni ei tohi lasta külmuda ja seda ei tohi loksutada. Kui hoiate lahjendatud dispersiooni külmkapis, laske sellel enne kasutamist toatemperatuurini soojeneda.

0,3 ml annuste ettevalmistamine, kasutades kollase plastkattega viaale

- Pärast lahjendamist sisaldab viaal 1,58 ml ning sellest saab välja tõmmata **kolm 0,3 ml annust**.
- Järgides aseptika nõudeid puhastage viaali punnkork ühekordse antiseptilise tampooniga.
- Tõmmake viaalist **0,3 ml** Comirnaty JN.1 imikutele ja lastele vanuses 6 kuud kuni 4 aastat. Kolme annuse väljatõmbamiseks ühest viaalist võib kasutada **standardseid süstlaid ja/või nõelu**.
- Üks vaktsiiniannus peab olema **0,3 ml**.
- Kui viaali jäänud vaktsiinist ei piisa täielikuks **0,3 ml** annuseks, tuleb viaal ja järelejäänud vaktsiin hävitada.
- Hävitage kasutamata vaktsiin 12 tunni möödumisel pärast lahjendamist.

Hävitamine

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBRID

Oranži plastkattega (10 annusega) viaal

EU/1/20/1528/034

Pruuni plastkattega (10 annusega) viaal

EU/1/20/1528/036

Kollase plastkattega (3 annusega) viaal

EU/1/20/1528/035

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

02.2025

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