

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

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Comirnaty 30 mikrogrammi/annus süstedispersiooni kontsentraat
COVID-19 mRNA vaktsiin (modifitseeritud nukleosiidiga)

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Ravim on mitmeannuselises viaalis ja seda tuleb enne kasutamist lahjendada.

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

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

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

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

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

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Comirnaty on näidustatud 12-aastaste ja vanemate isikute aktiivseks immuniseerimiseks, et ennetada SARS-CoV-2 viirusest põhjustatud COVID-19.

Vaktsiini kasutamine peab toimuma kooskõlas ametlike juhenditega.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

12-aastased ja vanemad isikud

Comirnaty manustatakse pärast lahjendamist 2 intramuskulaarse süstena (esmane vaktsineerimisskeem, mõlemad süsted 0,3 ml). Teine annus on soovitatav manustada 3 nädalat pärast esimest annust (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Kaheksateistaastastele ja vanematele isikutele võib Comirnaty tõhustusannuse (kolmas annus) manustada intramuskulaarselt vähemalt 6 kuud pärast teise annuse manustamist. Otsus, millal ja kellele Comirnaty kolmas annus manustada, tuleb langetada olemasolevate vaktsiini efektiivsusandmete alusel, võttes arvesse piiratud ohutusandmeid (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Ei ole kindlaks tehtud, kas esmase vaksineerimisskeemi lõpuleviimiseks või tõhustusannuse manustamiseks võib Comirnaty't asendada teiste tootjate COVID-19 vaktsiinidega. Esmase vaksineerimisskeemi lõpuleviimiseks ja lisaannuste vajaduse korral peavad isikud, kes on saanud 1 annuse Comirnaty't, saama ka teise annuse Comirnaty't. Comirnaty 30 mikrogrammi/annus süstedispersiooni kontsentraati pärast lahjendamist ja Comirnaty 30 mikrogrammi/annus süstedispersiooni loetakse vastastikku asendatavateks.

Raske immuunpuudulikkusega 12-aastased ja vanemad isikud

Kolmanda annuse võib manustada vähemalt 28 päeva pärast teise annuse manustamist isikutele, kellel on raske immuunpuudulikkus (vt lõik 4.4).

Lapsed

Comirnaty ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 12 aasta ei ole veel tõestatud. Andmeid on piiratud hulgal.

Eakad

Eakatel vanuses ≥ 65 aastat ei ole vaja annust kohandada. Comirnaty tõhustusannuse (kolmas annus) ohutus ja immunogeensus 65-aastastel ja vanematel isikutel põhineb 18...55-aastaste täiskasvanute ohutuse ja immunogeensususe andmetel.

Manustamisviis

Comirnaty't tuleb manustada pärast lahjendamist intramuskulaarselt (vt lõik 6.6).

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

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

Eelistatud süstekoht on õlavarre deltalihas.

Vaktsiini ei tohi süstida intravaskulaarselt, subkutaanselt ega intradermaalselt.

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

Ettevaatusabinõud enne vaktsiini manustamist vt lõik 4.4.

Vaktsiini ülessulamise, käsitlemise ja hävitamise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

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

Üldised soovitus

Ülitundlikkus ja anafülaksia

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

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

Müokardiit ja perikardiit

Comirnaty[®] ga vaktsineerimise järel on täheldatud väga harva müokardiiti ja perikardiiti. Need juhud esinevad peamiselt 14 päeva jooksul pärast vaktsineerimist, sagedamini pärast teist vaktsineerimist ja sagedamini noorematel meestel. Olemasolevad andmed viitavad, et vaktsineerimisjärgne müokardiidi ja perikardiidi kulg ei erine üldise müokardiidi või perikardiidi kulust.

Tervishoiutöötajad peavad olema valvsad müokardiidi ja perikardiidi nähtude ja sümptomite suhtes. Vaktsineeritavatele 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.

Müokardiidi tekkeriski pärast kolmandat Comirnaty annust ei ole veel kirjeldatud.

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, torkimistunne ja higistamine). Stressiga seotud reaktsioonid on ajutised ja isemööduvad. Inimestel soovitatakse pöörduda vaktsineerija poole ning paluda neil sümptomeid hinnata. Minestamise tagajärjel tekkida võivate vigastuste vältimiseks tuleb kindlasti tarvitusele võtta ettevaatusabinõud.

Kaasuvad haigused

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

Trombotsütopeenia ja hüübimishäired

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

Immuunpuudulikkusega isikud

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

Soovitus kaaluda kolmanda annuse manustamist raske immuunpuudulikkusega isikutele põhineb piiratud seroloogilistel tõenditel, mis pärinevad kirjanduses esitatud juhtude seerial, kus käsitleti soliidelundi siirdamise järgset kliinilist ravi iatogeense immunosupressiooniga patsientidel (vt lõik 4.2).

Kaitse kestus

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

Vaktsiini efektiivsuse piirangud

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

Abiained

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

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

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole uuritud.

Comirnaty manustamist koos teiste vaktsiinidega ei ole uuritud.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Comirnaty kasutamise kogemused rasedatel on piiratud. Loomkatsed ei näita otsest ega kaudset kahjulikku toimet rasedusele, embrüofetaalsele arengule, sünnitusele ega postnataalsele arengule (vt lõik 5.3). Comirnaty't tohib kasutada raseduse ajal ainult juhul, mil võimalik kasu ületab mis tahes potentsiaalsed riskid emale ja lootele.

Imetamine

Ei ole teada, kas Comirnaty eritub rinnapiima.

Fertiilsus

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

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

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

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Comirnaty ohutust hinnati 12-aastastel ja vanematel osalejatel 2 kliinilises uuringus, kuhu registreeriti 23 205 osalejat (22 074 osalejat vanuses ≥ 16 aastat ning 1131 noorukit vanuses 12...15 aastat), kes on saanud vähemalt ühe annuse Comirnaty't.

Comirnaty üldine ohutusprofiil 12...15-aastastel noorukitel sarnanes ≥ 16 -aastaste osalejate omaga.

Lisaks said 306 hetkel III faasis osalevat 18...55-aastast täiskasvanut ligikaudu 6 kuud pärast teise annuse saamist Comirnaty tõhustusannuse (kolmas annus). Tõhustusannuse (kolmas annus) üldine ohutusprofiil oli sarnane 2 annuse manustamise järgselt täheldatuga.

Osalejad vanuses ≥ 16 aastat – pärast 2 annust

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

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

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

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

Noorukid vanuses 12..15 aastat – pärast 2 annust

Uuringu 2 analüüsis osales andmete kogumise lõppkuupäeva 13. märts 2021 seisuga 2260 noorukit (1131 Comirnaty rühmas ja 1129 platseebo rühmas) vanuses 12...15 aastat. Neist 1308 noorukit (660 Comirnaty rühmas ja 648 platseebo rühmas) on jälgitud vähemalt 2 kuud pärast Comirnaty teise annuse manustamist. Uuringu 2 ohutusandmete hindamine jätkub.

Kõige sagedamini esinenud kõrvaltoimed 12...15- aastastel noorukitel, kes said 2 annust, olid valu süstekohas ($> 90\%$), väsimus ja peavalu ($> 70\%$), müalgia ja külmavärinad ($> 40\%$), artralgia ja pürektsia ($> 20\%$).

18-aastased ja vanemad osalejad – pärast tõhustusannust (kolmas annus)

Uuringu 2 II/III faasi alamrühmas 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 (kolmas annus).

Kõige sagedasemad kõrvaltoimed 18...55-aastastel osalejatel olid valu süstekohas ($> 80\%$), väsimus ($> 60\%$), peavalu ($> 40\%$), müalgia ($> 30\%$), külmavärinad ja artralgia ($> 20\%$).

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

Kliiniliste uuringute käigus täheldatud kõrvaltoimed on loetletud allpool, vastavalt järgmistele esinemissageduse kategooriatele:

väga sage ($\geq 1/10$);
sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$);
aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$);
harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$);
väga harv ($< 1/10\ 000$),
teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

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

Organsüsteemi klass	Väga sage (≥ 1/10)	Sage (≥ 1/100 kuni < 1/10)	Aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100)	Harv (≥ 1/10 000 kuni < 1/1000)	Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)
Vere ja lümfisüsteemi häired			Lümfadenopaatia ^a		
Immuunsüsteemi häired			Ülitundlikkusreaktsioonid (nt lööve, sügelus, urtikaaria ^b , angioödeem ^b)		Anafülaksia
Ainevahetus- ja toitumishäired			Söögiisu vähenemine		
Psühhiaatrilised häired			Unetus		
Närvisüsteemi häired	Peavalu		Letargia	Äge perifeerne näonärvihalvatus ^c	
Südame häired					Müokardiit ^d , perikardiit ^d
Seedetrakti häired	Kõhulahtisus ^d	Iiveldus, oksendamine ^d			
Naha ja nahaaluskoe kahjustused			Hüperhidroos, öine higistamine		
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Artralgia, müalgia		Valu jäsemes ^e		
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Valu süstekohas, väsimus, külmavärinad, püreksia ^f , turse süstekohas	Punetus süstekohas	Asteenia, halb enesetunne, pruritus süstekohas		Vaktsineeritud jäseme ulatuslik turse ^d ; näo turse ^g

- Tõhustusannuse (kolmas annus) saanud osalejatel oli lümfadenopaatia esinemissagedus suurem (5,2% vs. 0,4%) kui 2 annusega vaktsineeritud osalejatel.
- Urtikaaria ja angioödeemi esinemissagedus oli harv.
- Kliinilise uuringu ohutusosalase jälgimisperioodi jooksul seisuga 14. november 2020 teatas neli osalejat COVID-19 mRNA vaktsiini rühmas ägedast perifeersest näonärvihalvusest. Näonärvihalvatus tekkis 37. päeval pärast 1. annuse saamist (osaleja ei saanud 2. annust) ning 3., 9. ja 48. päeval pärast 2. annuse saamist. Platseeborühmas ägeda perifeerse näonärvihalvatus (ehk paralüüsi) juhtudest ei teatatud.
- Kõrvaltoime tuvastati turuletulekujärgselt.
- Kohaldub vaktsineeritud käsivarrele.
- Teise annuse manustamise järgselt oli püreksia esinemissagedus suurem kui pärast esimese annuse manustamist.
- Müügiloo andmise järel on teatatud näo tursesest vaktsiini saanud isikutel, kellel on anamneesis dermatoloogiliste täiteainete süsted.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu ja lisada partii number, kui see on saadaval.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise andmed on saadaval kliinilises uuringus osalenud 52 uuritava kohta, kellele manustati lahjendusvea tõttu 58 mikrogrammi Comirnaty[®]. Vaktsiini saajad ei teatanud reaktogeensuse ega kõrvaltoimete esinemissageduse suurenemisest.

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

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: vaktsiinid, teised viraalsed vaktsiinid; ATC-kood: J07BX03

Toimemehhanism

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

Efektiivsus

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

Efektiivsus osalejatel vanuses ≥ 16 aastat – pärast 2 annust

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

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

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

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

Vaktsiini efektiivsusandmed on esitatud tabelis 2.

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

COVID-19 esmakordne tekkimine alates 7. päevast pärast 2. annuse saamist osalejatel, kelle kohta puudusid tõendid SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta*			
Alarühm	COVID-19 mRNA vaktsiin N^a = 18 198 Juhud n¹^b Jälgimisperioodi kestus^c (n²^d)	Platseebo N^a = 18 325 Juhud n¹^b Jälgimisperioodi kestus^c (n²^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 kõha, uus või süvenev düspnoe, külmavärinad, uus või süvenev lihasevalu, uus maitse- või lõhnataju kaotus, valulik kõri, diarröa või oksendamine.]

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

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

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

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

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

Vaktsiini uuendatud efektiivsusandmed on esitatud tabelis 3.

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

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

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

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

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

Uuendatud efektiivsusanalüüsis oli COVID-19 mRNA vaktsiini efektiivsus COVID-19 esmakordse avaldumise ennetamisel (hinnatuna alates 7 päeva möödumisest 2. annuse manustamisest) efektiivsuspopulatsioonis osalejatel, kelle kohta puudusid või esinesid tõendid SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta, platseebo võrreldes 91,1% (95% CI 88,8...93,0%).

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

Efektiivsus raske COVID-19 vastu

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

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

Tabel 4. Vaktsiini efektiivsus – raske COVID-19 esmakordne tekkimine platseebokontrolliga jälgimisperioodi jooksul osalejatel, kes olid või ei olnud varem SARS-CoV-2 infektsiooni põdenud (USA Toidu- ja Raviameti (FDA)* andmel), 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 oksendamise).

* 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 suure koguses hapniku, mitteinvasiivse ventilatsiooni, mehaanilise ventilatsiooni või kehavälise membraanoksügenatsiooni vajadus];
- tõendid šoki tekkimise kohta (süstoolne vererõhk < 90 mmHg, diastoolne vererõhk < 60 mmHg või vasopressorite kasutamise vajadus);
- oluline äge neeru-, maksa- või neuroloogiline funktsioonihäire;
- intensiivraviosakonda viimine;
- surm.

a. n1 = tulemusnäitajate määratlusele vastavate osalejate arv.

b. n2 = tulemusnäitaja riskirühma kuuluvate osalejate arv.

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

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

- e. Antud tulemusnäitaja kogu jälgimisaeg 1 000 inimaasta jooksul 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 1 000 inimaasta jooksul 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 analüüsis 12...15-aastastel, varasema tõendatud infektsioonita noorukitel 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). Varasema tõendatud infektsiooniga või infektsioonita osalejatest 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).

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.

Immunogeensus 18-aastastel ja vanematel osalejatel – pärast tõhustusannust (kolmas annus)

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

Tabel 5. SARS-CoV-2 neutraliseerimise analüüs – NT50 (tiiter)[†] (SARS-CoV-2 USA_WA1/2020) – 1 kuu pärast tõhustusannust ja 1 kuu pärast esmast vaktsineerimisskeemi kogutud GMT ja seroloogilise vastuse andmete võrdlus – osalejad vanuses 18...55 aastat, kellel puudusid tõendid infektsiooni kohta kuni 1 kuu pärast tõhustusannuse saamist* – tõhustusannuse osas hinnatav immunogeensuspopulatsioon[‡]

Analüüs	n	1 kuu pärast tõhustusannust (95% CI)	1 kuu pärast esmast vaktsineerimisskeemi (95% CI)	1 kuu pärast tõhustusannust / 1 kuu pärast esmast vaktsineerimisskeemi (97,5% CI)	Mittehalvemuse eesmärk saavutatud (jah/ei)
50% neutraliseeriva tiitri geomeetiline keskmine (GMT)^b	212 ^a	2466,0 ^b (2202,6; 2760,8)	750,6 ^b (656,2; 858,6)	3,29 ^c (2,77; 3,90)	Jah ^d
Seroloogilise vastuse määr (%) 50%	200 ^e	199 ^f 99,5% (97,2%; 100,0%)	196 ^f 98,0% (95,0%; 99,5%)	1,5% ^g (-0,7%; 3,7% ^h)	Jah ⁱ

neutraliseeriva tiitri korral[†]					
--	--	--	--	--	--

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

- † SARS-CoV-2 NT50 määramiseks kasutati SARS-CoV-2 mNeonGreeni viiruse mikroneutraliseerimise analüüsi. Analüüsis kasutatakse USA_WA1/2020 tüvest pärinevat fluorestseeruvat reporterviirust ja viiruse neutraliseerimise kinnitamiseks kasutatakse Vero rakukultuuri. Näidis-NT50 määratletakse kui vastastikune seerumilahjendus, mille korral 50% viirusest neutraliseeritakse.
- * Analüüsi osalejaid, kelle kohta puudusid seroloogilised ja virooloogilised tõendid (kuni 1 kuu pärast Comirnaty tõhusustannuse saamist) SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta (st N-siduvate antikehade analüüs [seerumis] oli negatiivne ning SARS-CoV-2 ninakaapega tuvastamatu) ning kelle ninakaape uuringutulemused olid negatiivsed igal plaanivälisel visiidil kuni 1 kuu pärast tõhusustannuse manustamist.
- ± Kõigil tingimustele vastavatel osalejatel, kes olid saanud 2 annust Comirnaty't (vastavalt esmasele randomiseerimisele), kellele manustati 2. annus eelmääratletud ajavahemikus (19...42 päeva jooksul pärast 1. annuse saamist) ja kes said Comirnaty tõhusustannuse, tuvastati pärast tõhusustannust vähemalt 1 kehtiv ja kindlaksmääratud immunogeensushäitaja (sobivas ajavahemikus, s.t 28...42 päeva jooksul pärast tõhusustannust tehtud vereanalüüsi andmeil) ja neil ei olnud arsti hinnangul muid olulisi kõrvalekaldeid uuringuplaanist.
- n = osalejate arv, kellele on mõlemas proovivõtu ajapunktis tehtud, spetsiifilisse ajavahemikku jäävate analüüside kehtivad ja kindlaksmääratud tulemused.
 - GMT-d ja kahepoolseid 95% usaldusvahemikud arvutati tiitrite keskmise logaritmi ja vastavate usaldusvahemike astendamise (Student T jaotuse alusel). Analüüsitulemustele, mille väärtus jäi alla LLOQ, määrati väärtuseks $0,5 \times \text{LLOQ}$.
 - GMR-id ja kahepoolseid 97,5% usaldusvahemikud arvutati analüüsi logaritmidest keskmiste erinevuste ja vastavate usaldusvahemike astendamise (Student T jaotuse alusel).
 - Mittehalbemus kinnitatakse juhul, kui GMR-i kahepoolse 97,5% usaldusvahemiku alampiir on $> 0,67$ ja GMR-i punkthinnang on $\geq 0,80$.
 - n = osalejate arv, kellele on uuringu alguses, 1 kuu pärast 2. annuse saamist ja 1 kuu pärast tõhusustannuse saamist tehtud, spetsiifilisse ajavahemikku jäävate analüüside kehtivad ja kindlaksmääratud tulemused. Neid väärtuseid kasutatakse nimetajatena osakaalu arvutamisel.
 - Osalejate arv, kellele tuvastati antud analüüsi andmeil antud annuse / proovivõtu ajapunkti korral seroloogiline vastus. Täpne kahepoolne usaldusvahemik, mille arvutamiseks kasutati Clopperi-Pearsoni meetodit.
 - Osakaalude erinevus, mille väljendamiseks kasutati protsenti (1 kuu pärast tõhusustannust – 1 kuu pärast 2. annust).
 - Kohandatud kahepoolne usaldusvahemik (Waldi meetodil) osakaalude erinevuse väljatoomiseks, mille väljendamiseks kasutati protsenti.
 - Mittehalbemus kinnitatakse juhul, kui osakaalude erinevuse kahepoolse 97,5% usaldusvahemiku alampiir on $> -10\%$.

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).

Ravimpreparaat on saanud müügiloa tingimusliku heakskiidu alusel. See tähendab, et selle ravimpreparaadi omaduste kohta oodatakse lisatõendeid. Euroopa Raviamet vaatab vähemalt igal aastal läbi ravimpreparaadi kohta saadud uue teabe ja vajaduse korral ravimi omaduste kokkuvõtet ajakohastatakse.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Ei kohaldata.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

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

Üldine toksilisus

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

Genotoksilisus/kartsinogeensus

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

Reproduktsioonitoksilisus

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

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

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

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

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

Kolesterool

Kaaliumkloriid

Kaaliumdivesinikfosfaat

Naatriumkloriid

Dinaatriumfosfaatdihüdraat

Sahharoos

Süstevesi

6.2 Sobimatus

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

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal

Külmunud viaal

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

Avamata viaale võib 9-kuulise kõlblikkusaja perioodil hoida ja transportida ühe kuni 2-nädalase perioodi jooksul temperatuuril $-25\text{ °C} \dots -15\text{ °C}$ ning seejärel viia uuesti temperatuurile $-90\text{ °C} \dots -60\text{ °C}$.

Ülessulanud viaal

1 kuu temperatuuril 2 °C...8 °C 9-kuulise kõlblikkusaja jooksul.

Selle ühekuulise kõlblikkusaja perioodil, säilitades ravimit temperatuuril 2 °C...8 °C, võib seda transportida kuni 12 tunni jooksul.

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

Ülessulanud viaale võib käsitseda tavapärase valgustusega tubastes tingimustes.

Ülessulanud vaktsiini ei tohi uuesti külmutada.

Sügavkülmast väljavõetud vaktsiini käsitlemine erinevatel temperatuuridel

Stabiilsusandmed näitavad, et ravim säilib avamata viaalis kuni:

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

See teave on mõeldud tervishoiutöötajate juhendamiseks ainult ajutiste temperatuurikõikumiste korral.

Ülimadalal temperatuuril (< –60 °C) hoitud külmunud viaalide asukoha vahetamine

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

Temperatuuril –25 °C...–15 °C hoitud külmunud viaalide asukoha vahetamine

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

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

Lahjendatud ravim

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

6.4 Säilitamise eritingimused

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

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

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

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi ülessulamist ja lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

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

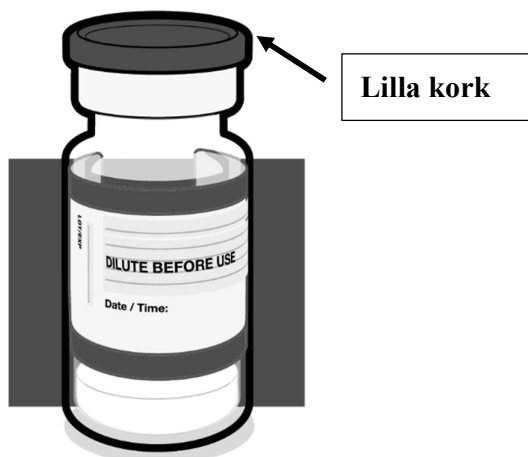
Pakendi suurus: 195 viaali.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Käsitsemisjuhend

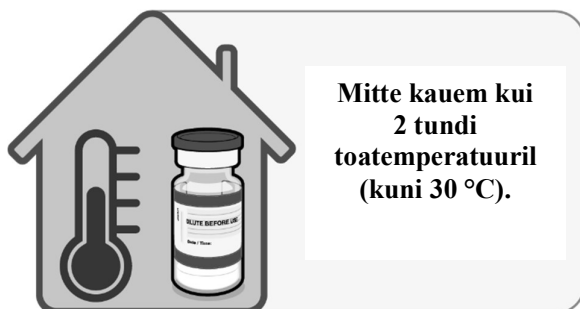
Süstedispersiooni steriilsuse tagamiseks peab Comirnaty't ettevalmistav tervishoiutöötaja järgima aseptika nõudeid.

ANNUSE KONTROLLIMINE



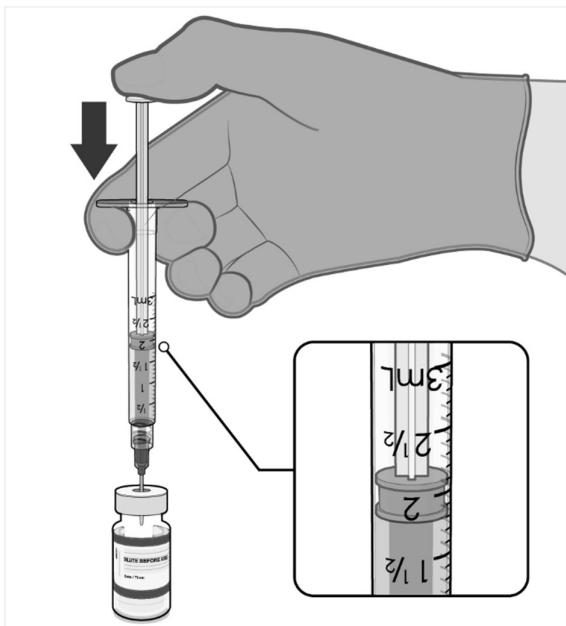
- Veenduge, et viaalil on lilla plastkork. Kui viaalil on hall plastkork, vt Comirnaty 30 mikrogrammi/annus süstedispersiooni ravimi omaduste kokkuvõtet.

LAHJENDAMISEELNE ÜLESSULAMINE



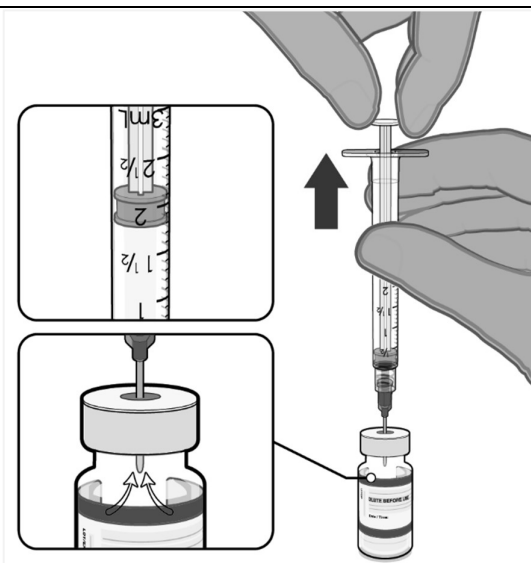
- Mitmeannuseliste viaali hoitakse külmutatuna ja see tuleb enne lahjendamist lasta üles sulada. Külmunud viaalid tuleb ülessulamiseks viia ruumi, mille temperatuur on 2 °C...8 °C; 195 viaaliga pakendi ülessulamine võib võtta 3 tundi. Teise võimalusena võib külmutatud viaale lasta üles sulada ka 30 minuti jooksul temperatuuril kuni 30 °C ning seejärel kohe ära kasutada.
- Avamata viaali võib hoida 9-kuulise kõlblikkusaja jooksul kuni 1 kuu temperatuuril 2 °C...8 °C. Selle ühekuulise kõlblikkusaja perioodil, säilitades ravimit temperatuuril 2 °C...8 °C, võib seda transportida kuni 12 tunni jooksul.
- Laske ülessulanud dispersiooniga viaalil soojeneda toatemperatuurini. Enne kasutamist võib avamata viaali hoida kuni 2 tundi temperatuuril kuni 30 °C. Ülessulanud viaale võib käsitseda tavapärase valgustusega tubastes tingimustes.
- Enne lahjendamist pöörake viaali ettevaatlikult 10 korda ümber. Mitte loksutada.
- Enne lahjendamist võib ülessulanud dispersioon sisaldada valgeid või valkjaid läbipaistmatuid amorfseid osakesi.

LAHJENDAMINE



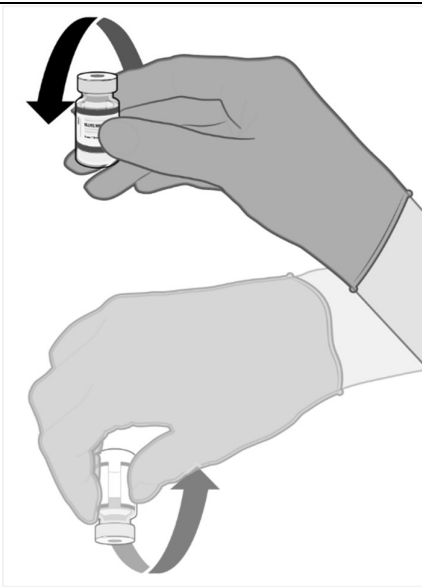
1,8 ml naatriumkloriidi 0,9% süstelahust

- Ülessulanud vaktsiini tuleb lahjendada originaalviaalis 1,8 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega, kasutades 21 G või peenemat nõela ja aseptika nõudeid.



Õhu eemaldamiseks viaalist tõmmake kolbi kuni 1,8 ml näiduni.

- Enne nõela väljatõmbamist viaali punnkorgist tasakaalustage rõhk viaalis, tõmmates tühja lahjendussüstlasse 1,8 ml õhku.



Ettevaatlikult 10 korda

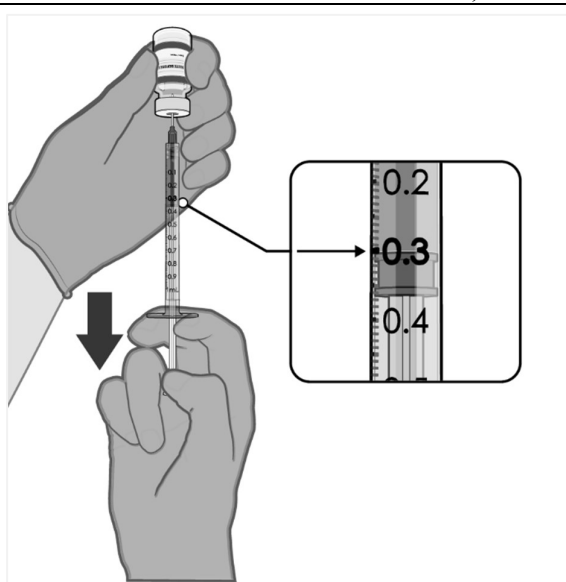
- Pöörake viaale lahjendatud dispersiooniga ettevaatlikult 10 korda ümber. Mitte loksutada.
- Lahjendatud vaktsiin peab olema valkjās, ilma nähtavate osakesteta dispersioon. Kui lahjendatud vaktsiinis on nähtavaid osakesi või kui selle värv on muutunud, ei tohi seda kasutada.



**Registreerige õige kuupäev ja kellaaeg.
Kasutada 6 tunni jooksul pärast lahjendamist.**

- Pärast lahjendamist tuleb viaalidele märkida õige kuupäev ja kellaaeg.
- Pärast lahjendamist hoida temperatuuril 2 °C...30 °C ja kasutada 6 tunni jooksul, sh transpordile kulunud aeg.
- Lahjendatud dispersiooni ei tohi lasta külmuda ja seda ei tohi loksutada. Kui hoiate lahjendatud dispersiooni külmkapis, laske sellel enne kasutamist toatemperatuurini soojeneda.

COMIRNATY INDIVIDUAALSETE 0,3 ml ANNUSTE ETTEVALMISTAMINE



0,3 ml lahjendatud vaktsiini

- Pärast lahjendamist sisaldab vial 2,25 ml ning sellest saab välja tõmmata kuus 0,3 ml annust.
- Rakendades aseptika nõudeid puhastage viali punnkork ühekordse antiseptilise tamponiga.
- Tõmmake vialist 0,3 ml Comirnaty't.

Kuue annuse väljatõmbamiseks ühest vialist 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 vialis olla kuuenda annuse väljatõmbamiseks piisavalt vaktsiini.

- Üks vaktsiiniannus peab olema 0,3 ml.
- Kui vialis jäänud vaktsiinist ei piisa täielikuks 0,3 ml annuseks, tuleb vial ja järelejäänud vaktsiin hävitada.
- Hävitage kasutamata vaktsiin 6 tunni möödumisel pärast lahjendamist.

Hävitamine

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/20/1528/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 21. detsember 2020

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

10.2021

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