

▼ 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 LP.8.1 30 mikrogrammi/annuses süstedispersioon  
 Comirnaty LP.8.1 30 mikrogrammi/annuses süstedispersioon süstlis  
 Comirnaty LP.8.1 10 mikrogrammi/annuses süstedispersioon  
 COVID-19 mRNA vaktsiin

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Enne kasutamist mitte lahjendada.

**Tabel 1. Comirnaty LP.8.1 kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis**

Ravim	Konteiner	Annuseid konteineris (vt lõigud 4.2 ja 6.6)	Sisaldus annuses
Comirnaty LP.8.1 30 mikrogrammi/annuses süstedispersioon	Mitmeannuseline viaal (2,25 ml) (halli plastkattega)	Kuus 0,3 ml annust	Üks annus (0,3 ml) sisaldab 30 mikrogrammi mRNA-d kodeerivat LP.8.1, COVID-19 mRNA vaktsiini (modifitseeritud nukleosiidiga, lipiidsetes nanoosakestes).
Comirnaty LP.8.1 30 mikrogrammi/annuses süstedispersioon süstlis	Süstel	Üks 0,3 ml annus	Üks annus (0,3 ml) sisaldab 10 mikrogrammi mRNA-d kodeerivat LP.8.1, COVID-19 mRNA vaktsiini (modifitseeritud nukleosiidiga, lipiidsetes nanoosakestes).
Comirnaty LP.8.1 10 mikrogrammi/annuses süstedispersioon	Üheannuseline viaal (sinise plastkattega)	Üks 0,3 ml annus	Üks annus (0,3 ml) sisaldab 10 mikrogrammi mRNA-d kodeerivat LP.8.1, COVID-19 mRNA vaktsiini (modifitseeritud nukleosiidiga, lipiidsetes nanoosakestes).
	Mitmeannuseline viaal (2,25 ml) (sinise plastkattega)	Kuus 0,3 ml annust	

mRNA-d kodeeriv LP.8.1 on üheaheelaline 5'-cap struktuuriga informatsiooni-RNA (*messenger RNA*, mRNA), toodetud *in vitro* rakuvaba transkriptsiooni teel vastavat SARS-CoV-2 (Omicron LP.8.1) viiruse ogavalku (S-valku) kodeerivalt matriits-DNA-lt.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Süstedispersioon.

Comirnaty LP.8.1 30 mikrogrammi/annuses süstedispersioon on valge kuni valkjās dispersioon (pH 6,9...7,9).

Comirnaty LP.8.1 30 mikrogrammi/annuses süstedispersioon on selge kuni kergelt pärlelav dispersioon (pH 6,9...7,9).

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Comirnaty LP.8.1 süstedispersioon on näidustatud 5-aastaste ja vanemate isikute aktiivseks immuniseerimiseks, et ennetada SARS-CoV-2 poolt põhjustatud COVID-19 (vt lõigud 4.2 ja 5.1).

Vaktsiini kasutamine peab toimuma kooskõlas ametlike juhenditega.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

#### Annustamine

##### 12-aastased ja vanemad isikud

Comirnaty LP.8.1 30 mikrogrammi/annuses süstedispersioon manustatakse ühekordse 0,3 ml intramuskulaarse süstena 12-aastastele ja vanematele isikutele, olenemata sellest, kas vaktsineeritavat on eelnevalt COVID-19 vastu vaktsineeritud või mitte (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Isikutele, keda on eelnevalt COVID-19 vastu vaktsineeritud, tuleb Comirnaty LP.8.1 manustada vähemalt 3 kuud pärast COVID-19 vaktsiini viimase annuse saamist.

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

Comirnaty LP.8.1 10 mikrogrammi/annuses süstedispersioon manustatakse ühe 0,3 ml intramuskulaarse süstena 5...11-aastastele lastele, olenemata sellest, kas vaktsineeritavat on eelnevalt COVID-19 vastu vaktsineeritud või mitte (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Isikutele, keda on eelnevalt COVID-19 vastu vaktsineeritud, tuleb Comirnaty LP.8.1 manustada vähemalt 3 kuud pärast COVID-19 vaktsiini viimase annuse saamist.

##### Raske immuunpuudulikkusega isikud

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

##### Lapsed

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

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

##### Eakad

Eakatel vanuses  $\geq 65$  aastat ei ole vaja annust kohandada.

#### Manustamisviis

Comirnaty LP.8.1 süstedispersiooni tuleb manustada intramuskulaarselt (vt lõik 6.6). Enne kasutamist mitte lahjendada.

Eelistatud süstekoht on õlavarre deltalihas.

Vaktsiini ei tohi süstida intravaskulaarselt, subkutaanselt ega intradermaalselt.

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

Ettevaatusabinõud enne vaktsiini manustamist vt lõik 4.4.

Vaktsiini ülessulamise, käsitlemise ja hävitamise juhised vt lõik 6.6.

### Üheannuselised viaalid

Comirnaty LP.8.1 üheannuselised viaalid sisaldavad ühte 0,3 ml vaktsiiniannust.

- Tõmmake välja üks 0,3 ml annus Comirnaty LP.8.1;
- hävitage viaal ja järelejäänud vaktsiin;
- annuse saamiseks ei tohi kokku koguda vaktsiini jääke erinevatest viaalidest.

### Mitmeannuselised viaalid

Comirnaty LP.8.1 mitmeannuselised viaalid sisaldavad kuut 0,3 ml vaktsiiniannust. 6 annuse väljatõmbamiseks ühest viaalist tuleb kasutada väikese tühimahuga süstlaid ja/või nõelu. Süstla ja nõela kombinatsiooni tühimaht ei tohi olla suurem kui 35 mikrolitrit. Standardsete süstalde ja nõelte kasutamise korral ei pruugi ühes viaalis olla kuuenda annuse väljatõmbamiseks piisavalt vaktsiini.

Järgmised nõuded kohalduvad olenemata süstla ja nõela tüübist:

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

### Süstlid

- Üks Comirnaty LP.8.1 üheannuseline süstel sisaldab ühte 0,3 ml vaktsiiniannust.
- Kinnitage süstlile intramuskulaarseks süsteks sobiv nõel ja manustage kogu süstli sisu.

## **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes 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.

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

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

#### Ärevusega seotud reaktsioonid

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

#### Kaasuvad haigused

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

#### Trombotsütopeenia ja hüübimishäired

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

#### Immuunpuudulikkusega isikud

Ohutust ja immunogeensust on hinnatud piiratud arvul immuunpuudulikkusega isikutel, sh immunosuppressantidega ravi saavatel isikutel (vt lõigud 4.8 ja 5.1). Immuunpuudulikkusega isikutel võib Comirnaty LP.8.1 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 LP.8.1 olla efektiivne kõigil vaksineeritutel. Täieliku kaitse tekkimiseks pärast vaksineerimist võib kuluda kuni 7 päeva.

### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Comirnaty LP.8.1 30 mikrogrammi/annuses süstedispersiooni võib manustada samaaegselt hooajalise gripivaktsiiniga.

18-aastastele ja vanematele isikutele võib Comirnaty LP.8.1 manustada samaaegselt pneumokokkide vastase konjugaatvaktsiiniga.

18-aastastele ja vanematele isikutele võib Comirnaty LP.8.1 manustada samaaegselt adjuvandita, rekombinantse valgu põhise respiratoor-süntsütiaalse viirusnakkuse (RSV) vastase vaktsiiniga.

65-aastastele ja vanematele isikutele võib Comirnaty LP.8.1 manustada samaaegselt adjuvandita, rekombinantse valgu põhise respiratoor-süntsütiaalse viirusnakkuse (RSV) vastase vaktsiini ja suures annuses gripivaktsiiniga.

Erinevad süstitavad vaktsiinid tuleb manustada erinevatesse süstekohtadesse.

Comirnaty LP.8.1 10 mikrogrammi/annuses süstedispersiooni manustamist koos teiste vaktsiinidega ei ole uuritud.

### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

#### Rasedus

Comirnaty LP.8.1 kasutamise kohta raseduse ajal andmed veel puuduvad.

Samas, Comirnaty kasutamise kohta rasedatel osalejatel on kliiniliste uuringute andmeid piiratud hulgal (vähem kui 300 raseda andmed). Suur hulk vaatlusandmeid rasedate kohta, keda vaksineeriti algselt heakskiidetud Comirnaty vaktsiiniga raseduse teisel ja kolmandal trimestril, ei ole näidanud ebasoodsa lõpptulemusega raseduste sagenemist. Ehkki andmed raseduse lõpptulemuste kohta pärast vaksineerimist 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 LP.8.1 kasutada raseduse ajal.

### Imetamine

Comirnaty LP.8.1 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 LP.8.1 võib kasutada imetamise ajal.

### Fertiilsus

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

## **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Comirnaty LP.8.1 ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Samas võivad mõned lõigus 4.8 mainitud kõrvaltoimed ajutiselt mõjutada teie autojuhtimise või masinate käsitlemise võimet.

## **4.8 Kõrvaltoimed**

### Ohutusprofiili kokkuvõte

Comirnaty LP.8.1 ohutusandmed on tuletatud eelnevate Comirnaty vaktsiinide ohutusandmetest.

#### Algselt heakskiidetud Comirnaty vaktsiin

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

Uuringus 3 manustati kokku 3109 lapsele vanuses 5...11 aastat vähemalt üks annus algselt heakskiidetud Comirnaty 10 µg vaktsiini ja kokku 1538 lapsele vanuses 5...11 aastat manustati 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  $\geq 4$  kuud pärast teise annuse manustamist. Uuringu 3 ohutushindamine on käimas.

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

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

Uuringu 3 alarühmas said kokku 2408 last vanuses 5...11 aastat Comirnaty 10  $\mu$ g tõhustusannuse vähemalt 5 kuud (vahemik 5,3...19,4 kuud) pärast esmase vaktsineerimiskeemi lõpetamist. Uuringu 3 II/III faasi alarühma analüüs põhineb kuni 28. veebruarini 2023 kogutud andmetel (jälgimisaja mediaan 6,4 kuud).

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

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

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

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

*Osalejad vanuses  $\geq 16$  aastat – pärast 2 annust*

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

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

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

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

*Osalejad vanuses  $\geq 12$  aastat – pärast tõhustusannust*

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

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

Platseebokontrolliga tõhusustannuse uuringus 4 manustati uuringust 2 värvatud  $\geq 16$ -aastastele osalejatele vähemalt 6 kuud pärast Comirnaty teist annust Comirnaty tõhusustannus (5081 osalejat) või platseebo (5 044 osalejat). Üldiselt oli tõhusustannuse saanud osalejate järelkontrolli mediaanne kestus 2,8 kuud (vahemikus 0,3...7,5 kuud) pärast tõhusustannuse manustamist pimendatud, platseebokontrolliga järelkontrolli perioodil kuni andmete kogumise lõppkuupäevani (8. veebruar 2022). Neist 1281 osalejat (895 Comirnaty rühmas ja 386 platseeborühmas) jälgiti  $\geq 4$  kuud pärast Comirnaty tõhusustannuse 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 tõhusustannus. Üldiselt oli tõhusustannuse saanud osalejate järelkontrolli mediaanne kestus 9,5 kuud (vahemikus 1,5...10,7 kuud) kuni andmete kogumise lõppkuupäevani (3. november 2022). Comirnaty uusi kõrvaltoimeid ei tuvastatud.

#### *Osalejad vanuses $\geq 12$ aastat – pärast järgmisi tõhusustannuseid*

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

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

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

#### *Tõhusustannus pärast esmast vaksineerimist teise müügiluba omava COVID-19 vaktsiiniga*

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

#### *Omikrontüve suhtes kohandatud Comirnaty*

##### *Lapsed vanuses 5...11 aastat (st 5 kuni $< 12$ -aastased) – pärast tõhusustannust (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) tõhusustannuse (neljanda annuse). Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tõhusustannuse (neljanda annuse) saanud osalejate jälgimise mediaanaeg oli 6,3 kuud.

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tõhusustannuse (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 tõhusustannust (neljandat annust)*

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

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

*12-aastased ja vanemad osalejad – pärast Comirnaty Omicron XBB.1.5 tõhususannust (neljas annus või rohkem)*

Uuringu 13 (II/III faas) alarühmas said 412 osalejat vanuses 12 aastat ja vanemad, kes olid eelnevalt saanud vähemalt 3 annust müügiluba omavat mRNA COVID-19 vaktsiini, 2,0...24,1 kuud pärast 3. annuse saamist Comirnaty Omicron XBB.1.5 tõhususannuse (neljanda annuse või rohkem). Comirnaty XBB.1.5 tõhususannuse (neljanda annuse või rohkem) saanud osalejate jälgimise mediaanaeg oli 6,3 kuud.

Comirnaty Omicron XBB.1.5 tõhususannuse ohutusprofiil oli sarnane Comirnaty üldisele ohutusprofiilile.

*12-aastased ja vanemad osalejad – pärast Comirnaty Omicron XBB.1.5 üksikannust*

Uuringu 13 (II/III faas) alarühmas said 311 osalejat vanuses 12 aastat ja vanemad, keda peeti uuringu alguses SARS-CoV-2 suhtes positiivseks ja kes ei olnud varem COVID-19 vaktsiini saanud, ühe annuse Comirnaty Omicron XBB.1.5. Osalejate jälgimise mediaanaeg oli 6,4 kuud.

Comirnaty Omicron XBB.1.5 tõhususannuse ohutusprofiil oli sarnane Comirnaty üldisele ohutusprofiilile. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed olid valu süstekohas (> 50%), väsimus (> 30%), peavalu (> 20%), müalgia, diarröa, artralgia, külmavärinad ja turse süstekohas (> 10%).

*12-aastased ja vanemad osalejad – pärast Comirnaty Omicron JN.1 üksikannust*

Uuringu 13 (II/III faas) alarühmas said 216 osalejat vanuses 12 aastat ja vanemad ühe annuse Comirnaty Omicron JN.1 ja jälgimise mediaanaeg oli 6,3 kuud.

Comirnaty Omicron JN.1 tõhususannuse ohutusprofiil oli sarnane Comirnaty üldisele ohutusprofiilile. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed olid valu süstekohas (> 60%), väsimus (> 30%), peavalu (> 20%), müalgia, külmavärinad ja turse süstekohas (> 10%).

*18-aastased ja vanemad osalejad – pärast Comirnaty Omicron KP.2 üksikannust*

Uuringu 13 (II/III faas) alarühmas said 102 osalejat vanuses 18 aastat ja vanemad ühe annuse Comirnaty Omicron KP.2 ja jälgimise mediaanaeg oli 6,3 kuud.

Comirnaty Omicron KP.2 tõhususannuse ohutusprofiil oli sarnane Comirnaty üldisele ohutusprofiilile. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed olid valu süstekohas (> 50%), väsimus (> 40%), peavalu ja müalgia (> 20%).

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

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

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

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

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

### Immuunpuudulikkusega osalejad (täiskasvanud ja lapsed)

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

### Ohutus vaktsiini samaaegsel manustamisel

#### Manustamine samaaegselt hooajalise gripivaktsiiniga

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

#### Manustamine samaaegselt pneumokokkide vastase konjugaatvaktsiiniga

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

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

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

### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

#### Müokardiit ja perikardiit

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

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

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

### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

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

## **4.9 Üleannustamine**

Kliinilistes uuringutes ja 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 keskel heeliksil on kaks punktmutatsiooni. Nende kahe aminohappe mutatsioon proliiniks lukustab ogavalgu S antigeenselt eelistatud fusioonieelsesesse struktuuri. Vaktsiin kutsub esile nii neutraliseerivate antikehade kui ka rakulise immuunvastuse tekke ogavalgu antigeeni vastu, mis võivad osaleda COVID-19 vastases kaitses.

#### Efektiivsus

##### Omikrontüve suhtes kohandatud Comirnaty

*Immunogeensus lastel vanuses 5...11 aastat (st 5 kuni < 12-aastased) – pärast tõhustusannust (neljas annus) vaktsiinidega Comirnaty ja Comirnaty Original/Omicron BA.4-5*

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

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

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

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

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

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

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

*Immunogeensus varem vaktsineerimata 12-aastastel ja vanematel osalejatel – pärast Comirnaty Omicron XBB.1.5 üksikannust*

Uuringu 13 alarühma analüüsis võrreldi 302 varem vaktsineerimata osalejat vanuses 12 aastat ja vanemad, keda peeti uuringu alguses SARS-CoV-2 suhtes positiivseks ja kes said ühe annuse Comirnaty Omicron XBB.1.5, osalejatega, kes said Comirnaty Omicron XBB.1.5 pärast mRNA COVID-19 vaktsiini vähemalt kolme annuse manustamist. Hinnatava immunogeensusega populatsioonis oli varem vaktsineerimata osalejate mediaanvanus 36,0 aastat ning 62,6% osalejatest olid valgenahalised ja 50,7% hispaaniakeelse taustaga või Ladina Ameerika päritolu. Hinnatava immunogeensusega populatsioonis oli varem vaktsineeritud osalejate (n = 296) mediaanvanus 55 aastat ning 79,4% osalejatest olid valgenahalised ja 18,6% hispaaniakeelse taustaga või Ladina Ameerika päritolu.

Neutraliseerivate antikehade tiitrid Omicron XBB.1.5 vastu suurenesid uuringu algusest kuni 1 kuuni pärast uuringuvaktsineerimist ning olid suuremad osalejatel, kes said Comirnaty Omicron XBB.1.5 üksikannuse, võrreldes osalejatega, kes said Comirnaty Omicron XBB.1.5 pärast mRNA COVID-19 vaktsiini vähemalt kolme annuse manustamist. Mittehalvemuse kriteerium täideti Omicron XBB.1.5 vastaste neutraliseerivate antikehade tiitrite GMR osas ning XBB.1.5 tüve seroloogilise vastuse erinevuse osas varem vaktsineerimata osalejatel võrreldes osalejatega, kes said Comirnaty Omicron XBB.1.5 pärast mRNA COVID-19 vaktsiini vähemalt kolmeannuse manustamist (tabel 4).

**Tabel 4. Geomeetrilise keskmise suhe ja seroloogilise vastusega osalejate osakaalu erinevus protsentides – uuring 13: varem vaksineerimata ja varem vaksineeritud osalejate alarühm – hinnatava immunogeensusega populatsioon**

		Vaktsiinirühm (nagu määratud)				Rühma võrdlus	
		Varem vaksineerimata Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 µg		Varem vaksineeritud Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 µg		Varem vaksineerimata Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 µg Varem vaksineeritud Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 µg	
SARS-CoV-2 neutraliseerimise analüüs Omicron XBB.1.5 – NT50 (tiiter) <sup>c</sup>	Proovivõtu ajapunkt <sup>a</sup>	n <sup>b</sup>	GMT <sup>c</sup> (95% CI <sup>e</sup> )	n <sup>b</sup>	GMT <sup>c</sup> (95% CI <sup>e</sup> )	GMR <sup>d</sup> (95% CI <sup>d</sup> )	
50% neutraliseeriva tiitri geomeetiline keskmine (GMT)	1 kuu	299	4373,4 (3757,1; 5090,9)	296	2915,7 (2462,4; 3452,5)	1,93 (1,52; 2,44) <sup>f</sup>	
	Proovivõtu ajapunkt <sup>a</sup>	N <sup>g</sup>	n <sup>h</sup> (%) (95% CI <sup>i</sup> )	N <sup>g</sup>	n <sup>h</sup> (%) (95% CI <sup>i</sup> )	Erinevus % <sup>j</sup>	(95% CI <sup>k</sup> )
Seroloogilise vastuse määr (%) 50% neutraliseeriva tiitri korral	1 kuu	298	253 (84,9) (80,3; 88,8)	295	218 (73,9) (68,5; 78,8)	7,31	(1,34; 13,28) <sup>l</sup>

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

- Uuringuplaaniga kindlaks määratud vereproovi võtmise ajad.
- n = osalejate arv, kellel olid konkreetse analüüsi puhul nii enne vaksineerimist kui ka vastavas proovivõtu ajapunktis kehtivad ja kindlad analüüsitulemused.
- GMT-d ja kahepoolseid 95% usaldusvahemikud arutati tiitrite keskmise logaritmi ja vastavate usaldusvahemike astendamise (Student T jaotuse alusel). Analüüsitulemustele, mille väärtus jäi alla LLOQ, määrati väärtuseks  $0,5 \times \text{LLOQ}$ .
- GMR-id ja vastavad kahepoolseid 95% usaldusvahemikud arutati vähimruutude keskmiste erinevuste ja vastavate usaldusvahemike astendamise, kasutades uuringueelset analüüsitulemustel (logaritmiline skaala), vanusel ja vaktsiinirühmal põhinevat lineaarset regressioonimudelit.
- SARS-CoV-2 NT50 määramiseks kasutati valideeritud 384 süvendiga analüüsiplatvormi (Omicroni alamvariant XBB.1.5).
- Mittehalvumus kinnitatakse juhul, kui GMR-i kahepoolse 95% usaldusvahemiku alampiir on  $> 0,67$ .
- N = osalejate arv, kellel olid konkreetse analüüsi puhul nii enne vaksineerimist kui ka vastavas proovivõtu ajapunktis kehtivad ja kindlad analüüsitulemused. Seda väärtust kasutatakse nimetajana osakaalu arutamisel.
- n = osalejate arv, kellel oli antud analüüsile antud proovivõtu ajapunktis seroloogiline vastus.
- Täpne kahepoolne usaldusvahemik, mille arutamiseks 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 ( $< \text{mediaan}$ ,  $\geq \text{mediaan}$ ) ja vanuserühma ( $< \text{mediaan}$ ,  $\geq \text{mediaan}$ ) järgi. Uuringueelsete neutraliseerivate tiitrite mediaan ja mediaanvanus arutati kahe võrdlusrühma koondandmete põhjal.
- Mittehalvumus kinnitatakse juhul, kui seroloogilise vastusega osalejate osakaalude erinevuse kahepoolse 95% usaldusvahemiku alampiir on  $> -10\%$ .

*Immunogeensus 12-aastastel ja vanematel osalejatel – pärast Comirnaty Omicron JN.1 üksikannust*  
Uuringu 13 alarühma analüüsis võrreldi 212 osalejat vanuses 12 aastat ja vanemad, kes said ühe annuse Comirnaty Omicron JN.1, 200 osalejaga, kes said Comirnaty Omicron XBB.1.5 pärast mRNA COVID-19 vaktsiini vähemalt kolme annuse manustamist. Hinnatava immunogeensusega populatsioonis, kes said Comirnaty Omicron JN.1, oli mediaanvanus 54,5 aastat ning 69,3% osalejatest olid valgenahalised ja 23,1% hispaaniakeelse taustaga või Ladina Ameerika päritolu, 87,3% osalejatest olid uuringu alguses SARS-CoV-2 suhtes positiivsed ning 89,2% olid varem saanud COVID-19 vaktsiini.

Osalejatel, kes said Comirnaty Omicron JN.1 või Comirnaty Omicron XBB.1.5, täheldatud neutraliseerivate antikehade tiitrid ja seroloogiline vastus Omicron JN.1 või Omicron XBB.1.5 vastu on esitatud tabelis 5.

**Tabel 5. Geomeetrilised keskmised tiitrid ja seroloogilise vastusega osalejate osakaal – Comirnaty JN.1 või Comirnaty XBB.1.5 – 12-aastastel ja vanematel osalejatel – hinnatava immunogeensusega populatsioon**

50% neutraliseeriva tiitri geomeetiline keskmine (GMT)	Proovivõtu ajapunkt <sup>a</sup>	Comirnaty Omicron JN.1 30 µg		Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 µg	
		n <sup>b</sup>	GMT <sup>c</sup> (95% CI <sup>c</sup> )	n <sup>b</sup>	GMT <sup>c</sup> (95% CI <sup>c</sup> )
SARS-CoV-2 neutraliseerimise analüüs – Omicron JN.1 – NT50 (tiiter) <sup>d</sup>	Enne vaktsineerimist	211	190,4 (153,6; 235,9)	198	155,5 (126,6; 190,8)
	1 kuu	212	2203,3 (1855,7; 2616,0)	199	1133,8 (950,7; 1352,2)
SARS-CoV-2 neutraliseerimise analüüs – Omicron XBB.1.5 – NT50 (tiiter) <sup>e</sup>	Enne vaktsineerimist	212	290,3 (233,0; 361,6)	200	219,2 (177,5; 270,7)
	1 kuu	212	2364,4 (1917,4; 2915,6)	200	2848,1 (2341,9; 3463,8)
<b>Seroloogilise vastuse määr 50% neutraliseeriva tiitri korral</b>	<b>Proovivõtu ajapunkt<sup>a</sup></b>	<b>N<sup>f</sup></b>	<b>n<sup>g</sup> (%) (95% CI<sup>h</sup>)</b>	<b>N<sup>b</sup></b>	<b>n<sup>g</sup> (%) (95% CI<sup>h</sup>)</b>
SARS-CoV-2 neutraliseerimise analüüs – Omicron JN.1 – NT50 (tiiter) <sup>d</sup>	1 kuu	211	149 (70,6) (64,0; 76,7)	197	129 (65,5) (58,4; 72,1)
SARS-CoV-2 neutraliseerimise analüüs – Omicron XBB.1.5 – NT50 (tiiter) <sup>e</sup>	1 kuu	212	128 (60,4) (53,5; 67,0)	200	164 (82,0) (76,0; 87,1)

Lühendid: GMT = geomeetriselise keskmise tiiter (*geometric mean titre*); LLOQ = kvantifitseerimise alampiir (*lower limit of quantitation*); NT50 = 50% neutraliseeriva 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 olid konkreetse analüüsi puhul proovivõtu ajapunktis kehtivad ja kindlad analüüsitulemused.
- GMT-d ja kahepoolsed 95% usaldusvahemikud arutati tiitrite keskmise logaritmi ja vastavate usaldusvahemike astendamise (Student T jaotuse alusel). Analüüsitulemustele, mille väärtus jäi alla LLOQ, määrati väärtuseks  $0,5 \times \text{LLOQ}$ .
- SARS-CoV-2 NT50 määramiseks kasutati valideeritud 384 süvendiga analüüsiplatvormi (Omicroni alamvariant JN.1).
- SARS-CoV-2 NT50 määramiseks kasutati valideeritud 384 süvendiga analüüsiplatvormi (Omicroni alamvariant XBB.1.5).
- N = osalejate arv, kellel olid konkreetse analüüsi puhul nii enne vaktsineerimist kui ka vastavas proovivõtu ajapunktis kehtivad ja kindlad analüüsitulemused. 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.

*Immunogeensus 12-aastastel ja vanematel osalejatel – pärast Comirnaty Omicron KP.2 üksikannust*  
Uuringu 13 alarühma analüüsis võrreldi 100 osalejat vanuses 18 aastat ja vanemad, kes said ühe annuse Comirnaty Omicron KP.2, 194 osalejaga, kes said ühe annuse Comirnaty Omicron JN.1. Hinnatava immunogeensusega populatsioonis, kes said Comirnaty Omicron KP.2, oli mediaanvanus 55,0 aastat ning 75,0% osalejatest olid valgenahalised ja 15,0% hispaaniakeelse taustaga või Ladina Ameerika päritolu, 91,0% osalejatest olid uuringu alguses SARS-CoV-2 suhtes positiivsed ning 90,0% olid varem saanud COVID-19 vaktsiini.

Osalejatel, kes said Comirnaty Omicron KP.2 või Comirnaty Omicron JN.1, täheldatud neutraliseerivate antikehade tiitrid ja seroloogiline vastus Omicron KP.2 ja Omicron JN.1 vastu on esitatud tabelis 6.

**Tabel 6. Geomeetrilised keskmised tiitrid ja seroloogilise vastusega osalejate osakaal – Comirnaty KP.2 või Comirnaty JN.1 – 18-aastastel ja vanematel osalejatel – hinnatava immunogeensusega populatsioon**

50% neutraliseeriva tiitri geomeetiline keskmine (GMT)	Proovivõtu ajapunkt <sup>a</sup>	Comirnaty Omicron KP.2 30 µg		Comirnaty Omicron JN.1 30 µg	
		n <sup>b</sup>	GMT <sup>c</sup> (95% CI <sup>c</sup> )	n <sup>b</sup>	GMT <sup>c</sup> (95% CI <sup>c</sup> )
SARS-CoV-2 neutraliseerimise analüüs – Omicron KP.2 – NT50 (tiiter) <sup>d</sup>	Enne vaksineerimist	99	207,6 (150,0; 287,4)	194	78,3 (64,2; 95,6)
	1 kuu	100	2256,5 (1660,2; 3067,0)	194	873,3 (706,1; 1080,2)
SARS-CoV-2 neutraliseerimise analüüs – Omicron JN.1 – NT50 (tiiter) <sup>e</sup>	Enne vaksineerimist	100	492,5 (359,8; 674,0)	194	185,1 (148,1; 231,4)
	1 kuu	100	4319,5 (3280,7; 5687,2)	194	2088,6 (1743,9; 2501,5)
<b>Seroloogilise vastuse määr 50% neutraliseeriva tiitri korral</b>	<b>Proovivõtu ajapunkt<sup>a</sup></b>	<b>N<sup>f</sup></b>	<b>n<sup>g</sup> (%) (95% CI<sup>h</sup>)</b>	<b>N<sup>b</sup></b>	<b>n<sup>g</sup> (%) (95% CI<sup>h</sup>)</b>
SARS-CoV-2 neutraliseerimise analüüs – Omicron KP.2 – NT50 (tiiter) <sup>d</sup>	1 kuu	99	76 (76,8) (67,2; 84,7)	194	130 (67,0) (59,9; 73,6)
SARS-CoV-2 neutraliseerimise analüüs – Omicron JN.1 – NT50 (tiiter) <sup>e</sup>	1 kuu	100	64 (64,0) (53,8; 73,4)	194	137 (70,6) (63,7; 76,9)

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

- Uuringuplaaniga kindlaks määratud vereproovi võtmise ajad.
- n = osalejate arv, kellel olid konkreetse analüüsi puhul proovivõtu ajapunktis kehtivad ja kindlad analüüsitulemused.
- GMT-d ja kahepoolsed 95% usaldusvahemikud arutati tiitrite keskmise logaritmi ja vastavate usaldusvahemike astendamise (Student T jaotuse alusel). Analüüsitulemustele, mille väärtus jäi alla LLOQ, määrati väärtuseks  $0,5 \times \text{LLOQ}$ .
- SARS-CoV-2 NT50 määramiseks kasutati valideeritud 384 süvendiga analüüsiplatvormi (Omicroni alamvariant KP.2).
- SARS-CoV-2 NT50 määramiseks kasutati valideeritud 384 süvendiga analüüsiplatvormi (Omicroni alamvariant JN.1).
- N = osalejate arv, kellel olid konkreetse analüüsi puhul nii enne vaksineerimist kui ka vastavas proovivõtu ajapunktis kehtivad ja kindlad analüüsitulemused. 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.

#### Algselt heakskiidetud Comirnaty vaktsiin

Uuring 2 on mitmekeskuseline rahvusvaheline platseebkontrolliga, vaatlejale pimendatud, annust tuvastav, vaktsiinikandidaati valiv I/II/III faasi efektiivsusuuring osalejatel vanuses  $\geq 12$  aastat. Randomiseerimine stratifitseeriti vanuse järgi: 12...15-aastased, 16...55-aastased või  $\geq 56$ -aastased, kusjuures vähemalt 40% osalejatest olid  $\geq 56$ -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 $\geq 16$ 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  $\geq 12$  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  $\geq 75$  aastat (804 COVID-19 mRNA vaktsiini rühmas ja 812 platseeborühmas).

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

Raske COVID-19 tekkeriskiga osalejatel, sealhulgas neil, kellel oli üks või mitu kaasuvat haigust, mis suurendavad raske COVID-19 tekkeriski (nt astma, kehamassiindeks (KMI)  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, 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 <sup>a</sup> = 18 198 Juhud n <sup>1b</sup> Jälgimisperioodi kestus <sup>c</sup> (n <sup>2d</sup> )	Platseebo N <sup>a</sup> = 18 325 Juhud n <sup>1b</sup> Jälgimisperioodi kestus <sup>c</sup> (n <sup>2d</sup> )	Vaktsiini efektiivsuse % (95% CI) <sup>e</sup>
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)
$\geq 65$ -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)
$\geq 75$ -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 (ninakaabe) uuringutulemused olid negatiivsed igal plaanivälisel visiidil 7 päeva enne 2. annuse manustamist.

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

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

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

- N = konkreetsetes rühmas osalejate arv.
- n<sup>1</sup> = 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.
- n<sup>2</sup> = tulemusnäitaja riskirühma kuuluvate osalejate arv.
- Vaktsiini efektiivsuse kahepoolne 95% usaldusvahemik (CI) tuletatakse Clopperi ja Pearsoni meetodil, mida kohandatakse jälgimisaja põhiselt.
- Hõlmas kinnitatud juhte 12...15-aastastel osalejatel: 0 COVID-19 mRNA vaktsiini rühmas; 16 platseeborühmas.

Uuendatud efektiivsusanalüüsis oli COVID-19 mRNA vaktsiini efektiivsus COVID-19 esmakordse avaldumise ennetamisel (hinnatuna alates 7 päeva möödumisest 2. annuse manustamisest perioodil, mil Wuhan/metsiktüüpi ja alfa variandid olid domineerivad tüved) efektiivsuspopulatsioonis osalejatel,

kelle kohta puudusid või esinesid tõendid SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta, platseboga võrreldes 91,1% (95% CI: 88,8...93,0%).

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

#### *Efektiivsus raske COVID-19 vastu*

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

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

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

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

a. n1 = tulemusnäitajate määratlusele vastavate osalejate arv.

b. n2 = tulemusnäitaja riskirühma kuuluvate osalejate arv.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Esialgset 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 <sup>a</sup> = 1305 Juhud	Platseebo N <sup>a</sup> = 663 Juhud n1 <sup>b</sup> Jälgimisaeg <sup>c</sup> (n2 <sup>d</sup> )	Vaktsiini efektiivsuse % (95% CI)

	<b>n1<sup>b</sup></b> <b>Jälgimisaeg<sup>c</sup> (n2<sup>d</sup>)</b>		
Lapsed vanuses 5...11 aastat	3 0,322 (1273)	16 0,159 (637)	90,7 (67,7; 98,3)

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

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

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

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

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

Uuringus 3 näitas SARS-CoV-2 50% neutraliseerivate antikehade tiitrite (NT50) analüüs 1 kuu pärast 2. annuse manustamist juhuslikult valitud osalejate alarühmas, kus võrreldi 5...11-aastaseid lapsi (st 5 kuni < 12-aastased) uuringu 3 II/III faasis ja uuringu 2 II/III faasis osalenud 16...25-aastaseid uuritavaid, kelle kohta puudusid seroloogilised või 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 – immunogeensusandmete ülekandmise alarühm – II/III faas – hinnatava immunogeensususega populatsioon**

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

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

Märkus. Analüüsi osalejaid, kelle kohta puudusid seroloogilised ja 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 visiidiil ja 1 kuu pärast 2. annust negatiivne ning SARS-CoV-2 1. ja 2. annuse visiidiil ninakaapiga tuvastamatu ning kelle ninakaape uuringutulemused olid negatiivsed igal plaanivälisel visiidiil kuni 1 kuu pärast 2. annuse järgselt kogutud vereproovi) ja kelle anamneesis ei olnud COVID-19.

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

- N = osalejate arv, kellel on enne vaktsineerimist ja 1 kuu pärast 2. annust kehtivad ja kindlad analüüsitulemused. Need väärtused on ka nimetajad, mida kasutatakse seroloogilise vastuse määrade osakaalude arvutamisel.
- Uuringuplaaniga kindlaks määratud vereproovi võtmise ajad.
- GMT-d ja kahepoolse 95% usaldusvahemikud arvatati tiitrite keskmise logaritmi ja vastavate usaldusvahemike astendamise (Student T jaotuse alusel). Analüüsitulemustele, mille väärtus jäi alla LLOQ, määrati väärtuseks  $0,5 \times$  LLOQ.
- GMR-id ja kahepoolse 95% usaldusvahemikud arvatati tiitrite logaritmi keskmiste erinevuste (vanus 5...11 aastat miinus vanus 16...25 aastat) ja vastavate usaldusvahemike astendamise (Student T jaotuse alusel).
- GMT-põhine immunogeensusandmete ülekandmine kinnitatakse juhul, kui GMR-i kahepoolse 95% usaldusvahemiku alampiir on  $> 0,67$  ja GMR-i punkthinnang on  $\geq 0,8$ .
- SARS-CoV-2 NT50 määramiseks kasutati SARS-CoV-2 mNeonGreeni viiruse mikroneutraliseerimise analüüsi. Analüüsis kasutatakse USA\_WA1/2020 tüvest pärinevat fluorestseeruvat reporterviirust ja viiruse neutraliseerimise kinnitamiseks kasutatakse Vero rakukultuuride monokihte. Näidis-NT50 määratletakse kui vastastikune seerumilahjendus, mille korral 50% viirusest neutraliseeritakse.

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

*Vaktsiini suhteline efektiivsus  $\geq 16$ -aastastel osalejatel – pärast tõhustusannust*

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

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

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

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

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

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

- a. N = konkreetses 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 tõhustusannuse manustamist kuni jälgimisperioodi lõpuni.
- d. n2 = tulemusnäitaja riskirühma kuuluvate osalejate arv.
- e. Vaktsiini suhteline efektiivsus Comirnaty tõhustusannuse rühmas võrreldes platseeborühmaga (tõhustusannuseta).
- f. Vaktsiini suhtelise efektiivsuse kahepoolne usaldusvahemik (CI) tuletatakse Clopperi ja Pearsoni meetodil, mida kohandatakse jälgimisaja põhiselt.

*Immunogeensus lastel vanuses 5...11 aastat (s.t 5 kuni < 12-aastased) – pärast tõhustusannust*  
 Uuringus 3 manustati Comirnaty tõhustusannus 401-le juhuslikult valitud osalejale. Tõhustussannuse efektiivsus lastel vanuses 5...11 aastat tuletatakse immunogeensususe põhjal. Immunogeensususe hindamiseks määrati SARS-CoV-2 võrdlustüve (USA\_WA1/2020) NT50. Üks kuu pärast tõhustusannuse saamist näitasid NT50 analüüsid GMT-de olulist suurenemist 5...11-aastastel lastel, kelle kohta puudusid seroloogilised ja virooloogilised tõendid varasema SARS-CoV-2 infektsiooni kohta kuni 1 kuu pärast 2. annuse ja tõhustusannuse saamist. See analüüs on kokku võetud tabelis 13.

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

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

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

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

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

Comirnaty tõhustusannuse (30 mikrogrammi) efektiivsus isikutele, kelle esmane vaktsineerimisskeem oli lõpule viidud teise müügiluba omava COVID-19 vaktsiiniga (heteroloogne tõhustusannus), tuletatakse sõltumatu riikliku terviseinstituudi (National Institute of Health, NIH) I/II faasi avatud kliinilise uuringu (Ameerika Ühendriikides korraldatud uuring NCT04889209) immunogeensususe andmetest. Selles uuringus said täiskasvanud (vanuses 19...80 aastat), kelle esmane vaktsineerimisskeem Moderna 100 mikrogrammi kaheannuselise seeriaga (N = 51, keskmine vanus  $54 \pm 17$  aastat), Jansseni vaktsiini ühekordse annusega (N = 53, keskmine vanus  $48 \pm 14$  aastat) või Comirnaty 30 mikrogrammi kaheannuselise seeriaga (N = 50, keskmine vanus  $50 \pm 18$ ) oli lõpule viidud vähemalt 12 nädalat enne uuringusse kaasamist ja kes ei teatanud SARS-CoV-2 infektsioonist, Comirnaty tõhustusannuse (30 mikrogrammi). Comirnaty tõhustusannus kutsus Jansseni, Moderna ja Comirnaty esmase vaktsineerimisskeemi järgselt esile neutraliseerivate antikehade tiitrite vastavalt 36-, 12- ja 20-kordse suurenemise.

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

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

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

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

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

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

### Immunogeensus immuunpuudulikkusega osalejatel (täiskasvanud ja lapsed)

Uuring 10 on avatud IIb faasi uuring (n = 124), kuhu kaasati immuunpuudulikkusega osalejad vanuses 2...< 18 aastat, kes said ravi immunomodulaatoriga või kellele oli tehtud elundisiirdamine (viimase 3 kuu jooksul) ja kes said ravi 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  $\geq$  18 aastat) ja 1 kuu pärast 4. annust (16 osalejat vanuses 2...< 5 aastat, 31 osalejat vanuses 5...< 12 aastat, 6 osalejat vanuses 12...< 18 aastat ja 4 osalejat vanuses  $\geq$  18 aastat) näitasid hinnatavas immunogeensuspopulatsioonis, mis hõlmas osalejaid, kelle kohta puudusid tõendid varasema infektsiooni põdemise kohta, vaktsiini esile kutsunud 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 portaalhepatotsüütide vakuoliseerumist (ilma maksakahjustusteta). Kõik toimed olid pöörduvad.

#### Genotoksilisus/kartsinogeensus

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

#### Reproduktsioonitoksilisus

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

## 6. FARMATSEUTILISED ANDMED

### 6.1 Abiainete loetelu

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

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

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

Kolesterool

Trometamool

Trometamoolvesinikkloriid

Sahharoos

Süstevesi

### 6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega.

### 6.3 Kõlblikkusaeg

Kinnitage säilitamistingimused, mis kohalduvad külmutatud viaalidele ja ainult külmkapis hoitud viaalidele.

Külmutatud viaalidele trükitud EXP kehtib temperatuuril  $-90\text{ °C} \dots -60\text{ °C}$ .

Ainult külmkapis hoitud viaalidele trükitud EXP kehtib temperatuuril  $2\text{ °C} \dots 8\text{ °C}$ .

## Viaalid

### Avamata külmutatud viaalid

#### *Üheannuselised ja mitmeannuselised viaalid*

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

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

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

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

### Üles sulada laskmise protseduur

#### *Üheannuselised viaalid*

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

#### *Mitmeannuselised viaalid*

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

### Ülessulanud (eelnevalt külmutatud) viaalid

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

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

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

Ülessulanud viaale võib käsitseda tavapärase valgustusega tubastes tingimustes.

## **Ülessulanud vaktsiini ei tohi uuesti külmutada.**

### Külmpakist väljavõetud eelnevalt külmutatud viaalide käsitsemine 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.

### Avamata ainult külmpakis hoitud viaalid

#### *Mitmeannuselised viaalid*

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

12 kuud säilitamisel temperatuuril  $2\text{ °C} \dots 8\text{ °C}$ .

## Avatud viaalid

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

## Klaassüstlid

Vaktsiin tarnitakse ja säilitatakse temperatuuril 2 °C...8 °C (ainult külmkapis).  
12 kuud säilitamisel temperatuuril 2 °C...8 °C.

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

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

#### Külmutatud viaalid

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

#### Ainult külmkapis hoitud viaalid ja klaassüstlid

Ainult külmkapis hoitud viaalid ja klaassüstlid hoida temperatuuril 2 °C...8 °C. MITTE LASTA KÜLMUDA.

#### Viaalid ja süstlid

Hoida vaktsiin originaalpakendis, valguse eest kaitstult.  
Säilitamise ajal tuleb vähendada valguse ligipääsu ning kaitsta otsese päikesevalguse ja ultraviolettkiirguse eest.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi ülesulamist ja esmakordset avamist vt lõik 6.3.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

**Tabel 14. Comirnaty LP.8.1 pakendi iseloomustus ja sisu**

<b>Ravim</b>	<b>Sisu</b>	<b>Konteiner</b>	<b>Annuseid konteineris (vt lõigud 4.2 ja 6.6)</b>	<b>Pakendi suurused</b>
Comirnaty LP.8.1 30 mikrogrammi/annuses süstedispersioon	Tarnitakse 2 ml läbipaistvas viaalis (I tüüpi klaasist), mis on suletud punnkorgi (sünteetilisest broombutüülkummist) ja kinnitatud alumiiniumümbrisega, millel on eemaldatav hall plastkate.	Mitmeannuseline viaal (2,25 ml) (halli plastkattega)	Kuus 0,3 ml annust	10 viaali
Comirnaty LP.8.1 30 mikrogrammi/annuses süstedispersioon süstlis	Tarnitakse üheannuselises nõelata süstlis, millel on kolvikork (sünteetilisest broombutüülkummist) ja otsakork (sünteetilisest broombutüülkummist).	I tüüpi klaasist süstel	Üks 0,3 ml annus	1 süstel või 10 süstlit

Comirnaty LP.8.1 10 mikrogrammi/annuses süstedispersioon	Tarnitakse 2 ml läbipaistvas viaalis (I tüüpi klaasist), mis on suletud punnkorgi (sünteesilisest broombutüülkummist) ja kinnitatud alumiiniumümbrisega, millel on eemaldatav sinine plastkate.	Üheannuseline viaal (sinise plastkattega)	Üks 0,3 ml annus	10 viaali
		Mitmeannuseline viaal (2,25 ml) (halli plastkattega)	Kuus 0,3 ml annust	10 viaali

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## 6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

### Kasutamiseelse käsitlemise juhend

Süstedispersiooni steriilsuse tagamiseks peab Comirnaty LP.8.1 ettevalmistav tervishoiutöötaja järgima aseptika nõudeid.

### Juhised üheannuseliste ja mitmeannuseliste viaalide kasutamiseks

- **Veenduge**, et viaalil oleks kas:
  - **hall plastkate** ja ravimi nimetus oleks **Comirnaty LP.8.1 30 mikrogrammi/annuses süstedispersioon** (12-aastased ja vanemad isikud) või
  - **sinine plastkate** ja ravimi nimetus oleks **Comirnaty LP.8.1 10 mikrogrammi/annuses süstedispersioon** (5...11-aastased lapsed).
- Kui viaalil on muu ravimi nimetus, vt vastava ravimvormi ravimi omaduste kokkuvõtet.

### Külmutatud viaalid

- Kui viaale hoitakse külmutatuna, tuleb need enne kasutamist lasta üles sulada. Külmunud viaalid tuleb ülessulamiseks viia ruumi, mille temperatuur on 2 °C...8 °C. Enne kasutamist tuleb veenduda, et viaalid oleks täielikult üles sulanud.
  - Üheannuselised viaalid: 10 viaaliga üheannuseliste viaalide pakendi ülessulamine võib võtta 2 tundi.
  - Mitmeannuselised viaalid: 10 viaaliga üheannuseliste viaalide pakendi ülessulamine võib võtta 6 tundi.
- Pärast viaalide võtmist temperatuurile 2 °C...8 °C tuleb uuendada karbil olevat kõlblikkusaega.
- Avamata viaale võib **hoida kuni 10 nädalat temperatuuril 2 °C...8 °C**, ületamata trükitud kõlblikkusaega (EXP).
- Teise võimalusena võib üksikuid külmutatud viaale lasta üles sulada 30 minuti jooksul temperatuuril kuni 30 °C.
- Enne kasutamist võib avamata viaale hoida kuni 12 tundi temperatuuril kuni 30 °C. Ülessulanud viaale võib käsitseda tavapärase valgustusega tubastes tingimustes.

### Ainult külmkapis hoitud viaalid

- Avamata viaale hoitakse temperatuuril 2 °C...8 °C, ületamata trükitud kõlblikkusaega (EXP).
- Enne kasutamist võib avamata viaale hoida kuni 12 tundi temperatuuril kuni 30 °C ja käsitseda tavapärase valgustusega tubastes tingimustes.

### 0,3 ml annuste ettevalmistamine

- Segamiseks pöörake viaale enne kasutamist ettevaatlikult 10 korda ümber. Mitte loksutada.
- Enne segamist võib dispersioon sisaldada valgeid kuni valkjaid läbipaistmatuid amorfseid osakesi.
- Pärast segamist peab vaktsiin olema:
  - **halli plastkattega** viaalis: valge kuni valkjas, ilma nähtavate osakesteta dispersioon;
  - **sinise plastkattega** viaalis: selge kuni kergelt pärlelav, ilma nähtavate osakesteta dispersioon.

- Kui vaktsiinis on nähtavaid osakesi või kui selle värv on muutunud, ei tohi seda kasutada.
- Kontrollige, kas viaal on üheannuseline või mitmeannuseline ja järgige vastavaid alltoodud kasutusjuhiseid:
  - Üheannuselised viaalid
    - Tõmmake viaalist üks 0,3 ml annus vaktsiini.
    - Hävitage viaal ja järelejäänud vaktsiin.
  - Mitmeannuselised viaalid
    - Mitmeannuselised viaalid sisaldavad kuut 0,3 ml annust.
    - Järgides aseptika nõudeid puhastage viaali punnkork ühekordse antiseptilise tamponiga.
    - Tõmmake viaalist 0,3 ml Comirnaty LP.8.1.
    - Kuue annuse väljatõmbamiseks ühest viaalist tuleb kasutada **väikese tühimahuga süstlaid ja/või nõelu**. Süstla ja nõela kombinatsiooni tühimaht ei tohi olla suurem kui 35 mikrolitrit. Standardsete süstalde ja nõelte kasutamise korral ei pruugi ühes viaalis olla kuuenda annuse väljatõmbamiseks piisavalt vaktsiini.
    - Üks vaktsiiniannus peab olema 0,3 ml.
    - Kui viaali jäänud vaktsiinist ei piisa täielikuks 0,3 ml annuseks, tuleb viaal ja järelejäänud vaktsiin hävitada.
    - Märkige mitmeannuselisele viaalile õige kuupäev/kellaeg. Hävitage kasutamata vaktsiin 12 tunni möödumisel pärast esmast läbistamist.

#### Juhised klaassüstlite kasutamiseks

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

#### Hävitamine

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## 7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

## 8. MÜÜGILOA NUMBRID

**Tabel 15. Comirnaty LP.8.1 müügiloa numbrid**

Ravim	Konteiner	Müügiloa number
Comirnaty LP.8.1 30 mikrogrammi/annuses süstedispersioon	Mitmeannuselised viaalid (külmutatud)	EU/1/20/1528/045
	Mitmeannuselised viaalid (hoitud ainult külmkapis)	EU/1/20/1528/046
Comirnaty LP.8.1 30 mikrogrammi/annuses süstedispersioon süstlis	1 klaassüstel	EU/1/20/1528/051
	10 klaassüstlit	EU/1/20/1528/047
Comirnaty LP.8.1 10 mikrogrammi/annuses süstedispersioon	Üheannuselised viaalid	EU/1/20/1528/048
	Mitmeannuselised viaalid	EU/1/20/1528/049

## 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

02.2026

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel:

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