ПРИЛОЖЕНИЕ I

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Comirnaty 30 микрограма/доза концентрат за инжекционна дисперсия
иРНК ваксина срещу COVID-19 (нуклеозидно модифицирана)
COVID-19 mRNA Vaccine (nucleoside modified)

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Това е многодозов флакон с лилаво капаче и съдържанието му трябва да се разреди преди употреба.

Един флакон (0,45 ml) съдържа 6 дози по 0,3 ml след разреждане, вижте точки 4.2 и 6.6.

Една доза (0,3 ml) съдържа 30 микрограма тозинамеран (tozinameran), иРНК ваксина срещу COVID-19 (включена в липидни наночастици).

Тозинамеран е едноверижна, 5'-кепирана информационна РНК (иРНК), произведена с използване на безклетъчна *in vitro* транскрипция от съответните ДНК-матрици, кодиращи вирусния S (spike) протеин на SARS-CoV-2.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инжекционна дисперсия (стерилен концентрат)
Ваксината представлява бяла до почти бяла замразена дисперсия (pH: 6,9 – 7,9).

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Comirnaty 30 микрограма/доза концентрат за инжекционна дисперсия е показана за активна имунизация за превенция на заболяването COVID-19, причинено от SARS-CoV-2, на лица на възраст 12 и повече години.

Употребата на тази ваксина трябва да е в съответствие с официалните препоръки.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Курс на първична ваксинация

Лица на възраст 12 и повече години
Comirnaty се прилага интрамускулно след разреждане като първичен курс от 2 дози (по 0,3 ml всяка). Препоръчва се втората доза да се приложи 3 седмици след първата доза (вж. точки 4.4 и 5.1).

Тежко имунокомпрометирани лица на възраст 12 и повече години
На лица, които са тежко имунокомпрометирани, трета доза от първичния курс може да се приложи интрамускулно най-малко 28 дни след втората доза (вж. точка 4.4).

Взаимозаменяемост
Взаимозаменяемостта на Comirnaty с ваксини срещу COVID-19 от други производители за завършване на първичния курс не е установена. Лица, на които е приложена доза Comirnaty, трябва да продължат с Comirnaty, за да завършат първичния курс.

Дозите Comirnaty 30 микрограма/доза концентрат за инжекционна дисперсия след разреждане (доставян във флакон с лилаво капаче) и Comirnaty 30 микрограма/доза инжекционна дисперсия (доставян във флакон със сиво капаче) се считат за взаимозаменяеми.

Бустер доза

Бустер дозата Comirnaty е 0,3 ml, приложена интрамускулно.

Бустер доза може да се приложи на лица на възраст 12 и повече години. Трябва да има интервал от най-малко 3 месеца между приложението на Comirnaty и предишната, последно приложена, доза ваксина срещу COVID-19.

Педиатрична популация

Предлага се педиатрична лекарствена форма за лица на възраст 6 месеца до 4 години. За подробна информация, моля вижте кратката характеристика на продукта за Comirnaty 3 микрограма/доза концентрат за инжекционна дисперсия.

Предлага се педиатрична лекарствена форма за лица на възраст 5 до 11 години (т.е. на възраст 5 до под 12 години). За подробна информация, моля вижте кратката характеристика на продукта за Comirnaty 10 микрограма/доза концентрат за инжекционна дисперсия.

Безопасността и ефикасността на Comirnaty при кърмачета на възраст под 6 месеца все още не са установени.

Популация в старческа възраст

Не се налага коригиране на дозата при лица в старческа възраст ≥ 65 години.

Начин на приложение

Comirnaty 30 микрограма/доза концентрат за инжекционна дисперсия трябва да се прилага интрамускулно след разреждане (вж. точка 6.6).

След разреждане флаконите Comirnaty съдържат 6 дози ваксина по 0,3 ml. За да се изтеглят 6 дози от един флакон, трябва да се използват спринцовки и/или игли с малък (неизползваем) мъртъв обем. Комбинацията от спринцовка и игла с малък мъртъв обем трябва да има мъртъв обем не по-голям от 35 микролитра. Ако се използват стандартни спринцовки и игли, може да няма достатъчен обем за изтегляне на шест дози от един флакон. Независимо от вида на спринцовката и иглата:

- Всяка доза трябва да съдържа 0,3 ml ваксина.
- Ако количеството на останалата във флакона ваксина не може да достави една цяла доза от 0,3 ml, изхвърлете флакона и излишния обем.
- Не събирайте излишъците ваксина от няколко флакона.

Предпочитаното място е делтоидният мускул в горната част на ръката.

Не инжектирайте ваксината интраваскуларно, подкожно или интрадермално.

Ваксината не трябва да се смесва в една и съща спринцовка с други ваксини или лекарствени продукти.

За предпазните мерки, които трябва да бъдат взети преди приложение на ваксината, вижте точка 4.4.

За указанията относно размразяването, работата и изхвърлянето на ваксината вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Общи препоръки

Свръхчувствителност и анафилаксия

Има съобщения за събития на анафилаксия. Винаги трябва да има на разположение подходящо медицинско лечение и наблюдение в случай на анафилактична реакция след приложение на ваксината.

Препоръчва се внимателно наблюдение в продължение на най-малко 15 минути след ваксинацията. Не трябва да се прилага следваща доза от ваксината на лица, получили анафилаксия след предишна доза Comirnaty.

Миокардит и перикардит

Съществува повишен риск от миокардит и перикардит след ваксинация с Comirnaty. Тези заболявания могат да се развият до няколко дни след ваксинацията и настъпват предимно в рамките на 14 дни. Те са наблюдавани по-често след втората ваксинация и по-често при юноши и по-млади мъже. Наличните данни показват, че протичането на миокардит и перикардит след ваксинацията не се различава от това при миокардит или перикардит като цяло (вж. точка 4.8).

Медицинските специалисти трябва да бъдат бдителни за признаците и симптомите на миокардит и перикардит. Ваксинираните лица (включително родителите или обгрижващите лица) трябва да бъдат инструктирани да потърсят незабавно медицинска помощ, ако развият симптоми, показателни за миокардит или перикардит, като (остра и продължителна) болка в гърдите, задух или палпитации след ваксинацията.

Медицинските специалисти трябва да направят справка с ръководствата и/или специалистите за диагностициране и лечение на това заболяване.

Реакции, свързани с тревожност

Във връзка със самия процес на ваксинация могат да възникнат реакции, свързани с тревожност, включително вазовагални реакции (синкоп), хипервентилация или реакции, свързани със стреса (напр. замаяност, палпитации, ускорена сърдечна честота, промени в кръвното налягане, парестезия, хипестезия и изпотяване). Реакциите, свързани със стреса, са

преходни и отзвучават от само себе си. Хората трябва да бъдат посъветвани да информират за тези симптоми ваксиниращия ги за оценка. Важно е да се вземат предпазни мерки, за да се предотврати нараняване от припадане.

Съпътстващо заболяване

Ваксинацията трябва да се отложи при лица, страдащи от остро тежко фебрилно заболяване или остра инфекция. Наличието на лека инфекция и/или невисока температура не трябва да става причина за отлагане на ваксинацията.

Тромбоцитопения и нарушения на кръвосъсирването

Както при други интрамускулни инжекции ваксината трябва да се прилага внимателно при лица, получаващи антикоагулантна терапия или лица с тромбоцитопения или някакво нарушение на кръвосъсирването (като хемофилия), тъй като при тези лица могат да възникнат кървене или образуване на синини след интрамускулно приложение.

Имунокомпрометирани лица

Ефикасността и безопасността на ваксината не са оценени при имунокомпрометирани лица, включително тези, получаващи имуносупресивна терапия. Ефикасността на Comirnaty може да е по-ниска при имунокомпрометирани лица.

Препоръката да се обсъди приложение на трета доза при тежко имунокомпрометирани лица се базира на ограничени серологични данни в литературата от серия случаи от овладяването на клиничните симптоми при пациенти с ятрогенна имуносупресия след трансплантация на солиден орган (вж. точка 4.2).

Продължителност на защитата

Продължителността на защитата, предоставяна от ваксината, не е известна, тъй като тя все още се определя в текущи клинични проучвания.

Ограничения на ефективността на ваксината

Както при всяка ваксина, ваксинацията с Comirnaty може да не защити всички ваксинирани. Лица може да не са напълно защитени до 7-мия ден след втората доза от ваксината.

Помощни вещества

Тази ваксина съдържа по-малко от 1 mmol калий (39 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа калий.

Тази ваксина съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията.

Съпътстващото приложение на Comirnaty с други ваксини не е проучено.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

ИГолемият обем от данни, получени от наблюдението на бременни жени, ваксинирани с

Comirnaty през втория и третия триместър, не показват увеличаване на случаите на бременност с нежелан изход. Макар че данните за изход от бременността след ваксинация, проведена по време на първия триместър, понастоящем са ограничени, не се наблюдава повишен риск от спонтанен аборт. Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие (вж. точка 5.3). Comirnaty може да се прилага по време на бременност.

Кърмене

Не се очакват ефекти при кърмени новородени/кърмачета, тъй като системната експозиция на Comirnaty при кърмачката е незначителна. Данните от наблюдението на жени, които са кърмели след ваксинация, не показват риск от нежелани ефекти при кърмени новородени/кърмачета. Comirnaty може да се прилага в периода на кърмене.

Фертилитет

Проучванията при животни не показват преки или непреки ефекти, свързани с репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Comirnaty не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Все пак някои от ефектите, посочени в точка 4.8, могат временно да повлияят способността за шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Участници на възраст 16 и повече години – след 2 дози

В Проучване 2 общо 22 026 участници на възраст 16 или повече години са получили най-малкото 1 доза Comirnaty и общо 22 021 участници на възраст 16 или повече години са получили плацебо (включително 138 и 145 юноши на 16- и 17-годишна възраст съответно в групата с ваксината и групата с плацебо). Общо 20 519 участници на възраст 16 или повече години са получили 2 дози Comirnaty.

Към момента на анализа на Проучване 2 с дата на заключване на данните 13 март 2021 г. за плацебо-контролирания заслепен период на проследяване до датите на разслепяване на участниците, общо 25 651 (58,2%) участници (13 031, получили Comirnaty, и 12 620, получили плацебо) на възраст 16 и повече години са проследявани в продължение на ≥4 месеца след втората доза. Това включва общо 15 111 (7 704, получили Comirnaty, и 7 407, получили плацебо) участници от 16- до 55-годишна възраст и общо 10 540 (5 327, получили Comirnaty, и 5 213, получили плацебо) участници на възраст 56 и повече години.

Най-честите нежелани реакции при участниците на възраст 16 и повече години, получили 2 дози, са болка на мястото на инжектиране (>80%), умора (>60%), главоболие (>50%), миалгия (>40%), втрисане (>30%), артралгия (>20%), пирексия и подуване на мястото на инжектиране (>10%) и обикновено са леки или умерени по интензитет и отзвучават в рамките на няколко дни след ваксинацията. Малко по-малка честота на събитията на реактогенност се свързва с по-голяма възраст.

Профилът на безопасност при 545 участници на възраст 16 и повече години, ваксинирани с Comirnaty, които са били серопозитивни за SARS-CoV-2 на изходно ниво, е подобен на наблюдавания при общата популация.

Юноши на възраст 12 до 15 години – след 2 дози

При анализ на данните от дългосрочното проследяване за безопасност в Проучване 2, 2 260 юноши (1 131, ваксинирани с Comirnaty и 1 129, получили плацебо) са на възраст 12 до 15 години. От тях 1 559 юноши (786, ваксинирани с Comirnaty и 773, получили плацебо) са проследявани в продължение на ≥ 4 месеца след втората доза Comirnaty. Оценката на данните за безопасност в Проучване 2 продължава.

Общият профил на безопасност на Comirnaty при юноши на възраст 12 до 15 години е подобен на наблюдавания при участници на възраст 16 и повече години. Най-честите нежелани реакции при юноши на възраст 12 до 15 години, получили 2 дози, са болка на мястото на инжектиране (>90%), умора и главоболие (>70%), миалгия и втрисане (>40%), артралгия и пирексия (>20%).

Участници на възраст 12 и повече години – след бустер доза

Изводите по отношение на безопасността на бустер доза Comirnaty при участници на възраст 12 и повече години се основават на данните за безопасност от проучвания на бустер доза Comirnaty при участници на възраст 16 и повече години.

Една подгрупа участници във фаза 2/3 на Проучване 2 - 306 възрастни на възраст 18 до 55 години, завършили първоначалния 2-дозов курс с Comirnaty, са получили бустер доза Comirnaty приблизително 6 месеца (диапазон 4,8 до 8,0 месеца) след Доза 2.

Общият профил на безопасност за бустер дозата е подобен на наблюдавания след 2 дози. Най-честите нежелани реакции при участниците на възраст 18 до 55 години са болка на мястото на инжектиране (>80%), умора (>60%), главоболие (>40%), миалгия (>30%), втрисане и артралгия (>20%).

В Проучване 4, плацебо-контролирано проучване с приложение на бустер доза, участници на възраст 16 и повече години, набрани от Проучване 2, са получили бустер доза Comirnaty (5 081 участници) или плацебо (5 044 участници) най-малко 6 месеца след втората доза Comirnaty. Като цяло, при участниците, които са получили бустер доза, медианата на времето на проследяване след бустер дозата до датата на заключване на данните (5 октомври 2021 г) е 2,5 месеца. Не са установени нови нежелани реакции на Comirnaty.

Участници на възраст 12 и повече години – след последваща бустер доза

Изводите по отношение на безопасността на бустер доза Comirnaty при участници на възраст 12 и повече години се основават на данните за безопасност от проучвания на бустер доза Comirnaty при участници на възраст 18 и повече години.

Подгрупа от 325 възрастни на възраст 18 до ≤ 55 години, завършили ваксинация с 3 дози Comirnaty, са получили бустер (четвърта доза) Comirnaty 90 до 180 дни след Доза 3. Участниците, получили бустер (четвърта доза) Comirnaty, са имали период на проследяване с медиана 1,4 месеца до датата на заключване на данните 11 март 2022 г. Най-честите нежелани реакции при тези участници са болка на мястото на инжектиране (> 70%), умора (> 60%), главоболие (> 40%), миалгия и втрисане (> 20%), и артралгия (> 10%).

В подгрупа от Проучване 4 (Фаза 3) 305 възрастни на възраст > 55 години, завършили ваксинация с 3 дози Comirnaty, са получили бустер (четвърта доза) Comirnaty 5 до 12 месеца след Доза 3. Участниците, получили бустер (четвърта доза) Comirnaty, са имали период на проследяване с медиана най-малко 1,7 месеца до датата на заключване на данните 16 май 2022 г. Общият профил на безопасност за бустера (четвъртата доза) Comirnaty е подобен на този, наблюдаван след бустера (третата доза) Comirnaty. Най-честите нежелани реакции при участници на възраст > 55 години са болка на мястото на инжектиране (> 60%), умора (> 40%), главоболие (> 20%), миалгия и втрисане (> 10%).

Бустер доза след първична ваксинация с друга разрешена за употреба ваксина срещу COVID-19

В 5 независими проучвания за употребата на бустер доза Comirnaty при лица, завършили първична ваксинация с друга разрешена за употреба ваксина срещу COVID-19 (хетероложна бустер доза), не са установени нови данни, свързани с безопасността (вж. точка 5.1).

Списък на нежелани реакции от клинични изпитвания и от постмаркетинговия опит, при лица на възраст 12 и повече години, в табличен вид

Нежеланите реакции, наблюдавани по време на клиничните проучвания, са изброени по-долу, съгласно следните категории по честота:

Много чести (≥1/10),
Чести (≥1/100 до <1/10),
Нечести (≥1/1 000 до <1/100),
Редки (≥1/10 000 до <1/1 000),
Много редки (<1/10 000),
С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 1: Нежелани реакции от клиничните проучвания на Comirnaty и от постмаркетинговия опит при лица на възраст 12 и повече години

Системо-органен клас	**Много чести (≥1/10)**	**Чести (≥1/100 до <1/10)**	**Нечести (≥1/1 000 до <1/100)**	**Редки (≥ 1/10 000 до <1/1 000)**	**Много редки (<1/10 000)**	**С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)**
Нарушения на кръвта и лимфната система			Лимфаде-нопатия[а]			
Нарушения на имунната система			Реакции на свръх-чувстви-телност (напр. обрив, пруритус, уртикария[б], ангиоедем[б]			Анафилаксия
Нарушения на метаболизма и храненето			Намален апетит			
Психични нарушения			Безсъние			
Нарушения на нервната система	Главоболие		Летаргия	Остра периферна лицева парализа[в]		Парестезия[г]; Хипестезия[г]
Сърдечни нарушения					Миокардит[г]; Перикардит[г]	

Стомашно-чревни нарушения	Диария[г]	Гадене; Повръщане[г]				
Нарушения на кожата и подкожната тъкан			Хипер-хидроза; Нощни изпотява-ния			Еритема мултиформе[г]
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Артралгия; Миалгия		Болка в крайник[д]			
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Болка на мястото на инжекти-ране; Умора; Втрисане; Пирексия[е]; Оток на мястото на инжекти-ране	Зачервяване на мястото на инжекти-ране	Астения; Неразпо-ложение; Пруритус на мястото на инжек-тиране			Обширен оток на ваксинирания крайник[г]; Оток на лицето[ж]

а. По-голяма честота на лимфаденопатия (2,8% спрямо 0,4%) е наблюдавана при участници, получили бустер доза в Проучване 4, в сравнение с участници, получили 2 дози.
б. Категорията по честота за уртикария и ангиоедем е "редки".
в. През периода на проследяването за безопасност на клиничното проучване, до 14 ноември 2020 г., остра периферна лицева парализа е съобщена от четирима участници в групата с иРНК ваксината срещу COVID-19. Появата на лицева парализа е на Ден 37 след Доза 1 (Доза 2 не е приложена на участника) и Дни 3, 9 и 48 след Доза 2. Няма съобщения за случаи на остра периферна лицева парализа в групата с плацебо.
г. Нежелана реакция, установена след разрешаване за употреба.
д. Отнася се за ръката, на която е поставена ваксината.
е. По-голяма честота на пирексия е наблюдавана след втората доза в сравнение с първата доза.
ж. Съобщава се за оток на лицето при реципиенти на ваксината, на които е бил инжектиран дермален филър през постмаркетинговия период.

Описание на избрани нежелани реакции

Миокардит и перикардит

Повишеният риск от миокардит след ваксинация с Comirnaty е най-висок при юноши и по-млади мъже (вж. точка 4.4).

Две големи фармакоепидемиологични проучвания, проведени в Европа оценяват по-високия риск от миокардит при юноши и по-млади мъже след втората доза Comirnaty. Едно проучване показва, че за период от 7 дни след втората доза има около 0,265 (95% ДИ: 0,255 - 0,275) допълнителни случая на миокардит на 10 000 при 12-29-годишни юноши и мъже, в сравнение с хора без експозиция. В друго проучване за период от 28 дни след втората доза има 0,56 (95% ДИ: 0,37 - 0,74) допълнителни случая на миокардит на 10 000 при 16 до 24-годишни юноши и мъже, в сравнение с хора без експозиция.

Ограничени данни показват, че рискът от миокардит и перикардит след ваксинация с Comirnaty при деца на възраст от 5 до 11 години изглежда по-нисък, отколкото при тези на възраст от 12 до 17 години.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V и да включат партидния номер, ако е наличен.

4.9 Предозиране

Има налични данни за предозиране при 52-ма участници, включени в клиничното изпитване, които поради грешка в разреждането са получили 58 микрограма Comirnaty. Ваксинираните не съобщават за повишена реактогенност или нежелани реакции.

В случай на предозиране се препоръчва проследяване на жизнените функции и възможно симптоматично лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: ваксини, други вирусни ваксини, АТС код: J07BX03

Механизъм на действие

Нуклеозидно модифицираната информационна РНК в Comirnaty е под формата на липидни наночастици, което позволява доставянето на нереплицираща се РНК в клетките гостоприемници, за да насочи преходната експресия на S антигена на SARS-CoV-2. иРНК кодира мембранно закотвен, пълноверижен S (spike) протеин с две точкови мутации в централната част на спиралата. Мутацията на тези две аминокиселини до пролин стабилизира S (spike) протеина в антигенно предпочитана префузионна структура. Ваксината предизвиква както производство на неутрализиращи антитела, така и клетъчен имунен отговор към S (spike) антигена, което може да допринесе за защита срещу COVID-19.

Ефикасност

Проучване 2 е многоцентрово, многонационално, рандомизирано, плацебо-контролирано, заслепено за наблюдателя проучване фаза 1/2/3 за установяване на дозата, селекция на кандидати за ваксина и ефикасност при участници на възраст 12 и повече години. Рандомизацията е стратифицирана по възраст: 12- до 15-годишна възраст, 16- до 55-годишна възраст, или на възраст 56 и повече години, с минимум 40% от участниците в групата ≥56 години. От проучването са изключени участници, които са имунокомпрометирани, и участници с предишна клинична или микробиологична диагноза за COVID-19. Включени са участници с вече съществуващо стабилно заболяване, определено като заболяване, което не налага значима промяна в терапията или хоспитализация поради влошаване на заболяването през 6-те седмици преди включването, като участници с известна стабилна инфекция с човешки имунодефицитен вирус (HIV), вируса на хепатит C (HCV) или вируса на хепатит B (HBV).

Ефикасност при участници на възраст 16 и повече години – след 2 дози

В частта фаза 2/3 на Проучване 2, на базата на натрупани данни до 14 ноември 2020 г., приблизително 44 000 участници са рандомизирани поравно и трябва да получат 2 дози иРНК

ваксина срещу COVID-19 или плацебо. Анализът за ефикасност включва участници, на които втората ваксинация е направена в рамките на 19 до 42 дни след първата ваксинация. Повечето (93,1%) ваксинирани са получили втората доза 19 до 23 дни след Доза 1. Планирано е участниците да бъдат проследявани до 24 месеца след Доза 2 за оценка на безопасността и ефикасността срещу COVID-19. В клиничното проучване от участниците се е изисквало да съблюдават интервал от минимум 14 дни преди и след приложението на противогрипна ваксина, за да получат или плацебо, или иРНК ваксина срещу COVID-19. В клиничното проучване от участниците се е изисквало да съблюдават интервал от минимум 60 дни преди или след като са им били приложени кръвни продукти/продукти от кръвна плазма или имуноглобулини в рамките на времето до завършване на проучването, за да получат или плацебо, или иРНК ваксина срещу COVID-19.

Популацията за анализ на първичната точка за ефикасност включва 36 621 участници на възраст 12 и повече години (18 242 в групата с иРНК ваксината срещу COVID-19 и 18 379 в групата с плацебо), без данни за предишна инфекция със SARS-CoV-2 до 7 дни след втората доза. Допълнително има 134 участници на възраст между 16 и 17 години (66 в групата с иРНК ваксината срещу COVID-19 и 68 в групата с плацебо) и 1 616 участници - на възраст 75 и повече години (804 в групата с иРНК ваксината срещу COVID-19 и 812 в групата с плацебо).

Към момента на първичния анализ за ефикасност участниците са проследявани за симптоми на COVID-19 в продължение на общо 2 214 човекогодини в групата с иРНК ваксината срещу COVID-19 и общо 2 222 човекогодини в групата с плацебо.

Няма клинично значими разлики в общата ефикасност на ваксината при участници с риск от тежка форма на COVID-19, включително тези с 1 или повече съпътстващи заболявания, които увеличават риска от тежка форма на COVID-19 (напр. астма, индекс на телесната маса (ИТМ) ≥30 kg/m^2, хронично белодробно заболяване, захарен диабет, хипертония).

Информацията относно ефикасността на ваксината е представена в Таблица 2.

Таблица 2: Ефикасност на ваксината – първа поява на COVID-19 от 7-мия ден след Доза 2, по възрастови подгрупи – участници без данни за инфекция преди 7-мия ден след Доза 2 – популация, оценима за ефикасност (7 дни)

Първа поява на COVID-19 от 7-мия ден след Доза 2 при участници без данни за предишна инфекция със SARS-CoV-2*			
Подгрупа	**иРНК ваксина срещу COVID-19 N[а] = 18 198 Случаи n1[б] Период на наблюдение[в] (n2[г])**	**Плацебо N[а] = 18 325 Случаи n1[б] Период на наблюдение[в] (n2[г])**	**Ефикасност на ваксината, % (95% ДИ)[д]**
Всички участници	8 2,214 (17 411)	162 2,222 (17 511)	95,0 (90,0; 97,9)
16 до 64 години	7 1,706 (13 549)	143 1,710 (13 618)	95,1 (89,6; 98,1)
на възраст 65 и повече години	1 0,508 (3 848)	19 0,511 (3 880)	94,7 (66,7; 99,9)
65 до 74 години	1 0,406 (3 074)	14 0,406 (3 095)	92,9 (53,1; 99,8)
на възраст 75 и повече години	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1; 100,0)

Забележка: Потвърдените случаи са определени чрез полимеразна верижна реакция с обратна транскриптаза (Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction, RT-PCR) и поне 1 симптом, съответстващ на COVID-19 [*Определение за случай: (поне 1 от) повишена температура, новопоявила се или засилена кашлица, новопоявил се или засилен задух, втрисане, новопоявила се или увеличена болка в мускулите, новопоявила се загуба на вкус или мирис, възпалено гърло, диария или повръщане.]

* В анализа са включени участници без серологични и вирусологични данни (преди 7-мия ден след последната доза) за минала инфекция със SARS-CoV-2 (т.е. отрицателни за антитела с N-свързване [серум] на Визита 1 и неоткрит SARS-CoV-2 с тест за амплификация на нуклеинова киселина (nucleic acid amplification tests, NAAT) [назална натривка] на Визити 1 и 2) и с отрицателен резултат от NAAT (назална натривка) при всяка непланирана визита преди 7-мия ден след Доза 2.

а. N = Брой участници в посочената група.

б. n1 = Брой участници, отговарящи на определението за крайната точка.

в. Общ период на наблюдение в хиляди (1 000) човекогодини за дадената крайна точка при всички участници във всяка рискова група по отношение на крайната точка. Времевият период за натрупване на случаи на COVID-19 е от 7-мия ден след Доза 2 до края на периода на наблюдение.

г. n2 = брой на участниците в риск по отношение на крайната точка.

д. Двустранният доверителен интервал (ДИ) за ефикасност на ваксината е получен на базата на метода на Clopper и Pearson, коригиран спрямо времето на наблюдение. ДИ не е коригиран за множествени анализи.

Ефикасността на иРНК ваксината срещу COVID-19 при превенцията на първа поява на COVID-19 от 7-мия ден след Доза 2, в сравнение с плацебо, е 94,6% (95% доверителен интервал от 89,6% до 97, 6%) при участници на 16 и повече години със или без доказателства за предишна инфекция със SARS-CoV-2.

Допълнително един подгрупов анализ на първичната крайна точка показва сходни оценки на точката за ефикасност в групите по пол, етническа принадлежност и участници със съпътстващи заболявания, свързани с висок риск от тежка форма на COVID-19.

Извършени са актуализирани анализи за ефикасност при наличието на допълнителни, потвърдени случаи на COVID-19, натрупали се по време на заслепеното плацебо-контролирано проследяване, обхващащо периода до 6 месеца след Доза 2 в популацията за ефикасност.

Актуализираната информация за ефикасността на ваксината е представена в Таблица 3.

Таблица 3: Ефикасност на ваксината – първа поява на COVID-19 от 7-мия ден след Доза 2, по възрастови подгрупи – участници без данни за предишна инфекция със SARS-CoV-2* преди 7-мия ден след Доза 2 – популация, оценима за ефикасност (7 дни), по време на плацебо-контролирания период на проследяване

Подгрупа	иРНК ваксина срещу COVID-19 N[а]=20 998 Случаи n1[б] Период на наблюдение[в] (n2[г])	Плацебо N[а]=21 096 Случаи n1[б] Период на наблюдение[в] (n2[г])	Ефикасност на ваксината, % (95% ДИ[д])
Всички участници[е]	77 6,247 (20 712)	850 6,003 (20 713)	91,3 (89,0; 93,2)
16 до 64 години	70 4,859 (15 519)	710 4,654 (15 515)	90,6 (87,9; 92,7)
на възраст 65 и повече години	7 1,233 (4 192)	124 1,202 (4 226)	94,5 (88,3; 97,8)
65 до 74 години	6 0,994 (3 350)	98 0,966 (3 379)	94,1 (86,6; 97,9)
на възраст 75 и повече години	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

Забележка: Потвърдените случаи са определени чрез полимеразна верижна реакция с обратна транскриптаза (Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction, RT-PCR) и поне 1 симптом, съответстващ на COVID-19 (симптомите включват: повишена температура; новопоявила се или засилила се кашлица; новопоявил се или засилил се задух; втрисане; новопоявила се или увеличила се болка в мускулите; новопоявила се загуба на вкус или мирис; възпалено гърло; диария; повръщане).

* В анализа са включени участници без данни за минала инфекция със SARS-CoV-2 (т.е. отрицателни за антитела с N-свързване [серум] на Визита 1 и неоткрит SARS-CoV-2 с NAAT [назална натривка] на Визити 1 и 2) и с отрицателен резултат от NAAT (назална натривка) при всяка непланирана визита преди 7-мия ден след Доза 2.

а. N = Брой участници в посочената група.

б. n1 = Брой участници, отговарящи на определението за крайната точка.

в. Общ период на наблюдение в хиляди (1 000) човекогодини за дадената крайна точка при всички участници във всяка рискова група по отношение на крайната точка. Времевият период за натрупване на случаи на COVID-19 е от 7-мия ден след Доза 2 до края на периода на наблюдение.

г. n2 = брой на участниците в риск по отношение на крайната точка.

д. Двустранният 95%-ен доверителен интервал (ДИ) за ефикасност на ваксината е получен на базата на метода на Clopper и Pearson, коригиран спрямо времето на наблюдение.

е. Включва потвърдени случаи при участници на възраст 12 до 15 години: 0 в групата с иРНК ваксината срещу COVID-19; 16 в групата с плацебо.

В актуализираните анализи за ефикасност, ефикасността на иРНК ваксината срещу COVID-19 при превенцията на поява на COVID-19 от 7-мия след Доза 2 в сравнение с плацебо е 91,1% (95% ДИ от 88,8% до 93,0%) при участниците в популацията, оценима за ефикасност, със или без данни за предишна инфекция със SARS-CoV-2.

Допълнително актуализираните анализи за ефикасност по подгрупи показват сходни точкови оценки за ефикасност в групите по пол, етническа принадлежност, географско положение и при участниците със съпътстващи заболявания и затлъстяване, свързани с висок риск от тежка форма на COVID-19.

Ефикасност срещу тежка форма на COVID-19

Актуализиран анализ на вторичните крайни точки за ефикасност подкрепя ползата от иРНК ваксината срещу COVID-19. Ваксината предотвратява тежка форма на COVID-19.

От 13 март 2021 г. ефикасността на ваксината срещу тежка форма на COVID-19 е представена само за участници със или без предишна инфекция със SARS-CoV-2 (Таблица 4), тъй като броят на случаите на COVID-19 при участници без предишна инфекция със SARS-CoV-2 е същият като този при участници със или без предишна инфекция със SARS-CoV-2 и в двете групи – на иРНК ваксината срещу COVID-19 и на плацебо.

Таблица 4: Ефикасност на ваксината – първа поява на тежка форма на COVID-19 при участници със или без предишна инфекция със SARS-CoV-2 на базата на определението на Агенцията за контрол на храните и лекарствата (Food and Drug Administration, FDA)* след Доза 1 или от 7-мия ден след Доза 2 в периода на проследяване на плацебо-контролираното проучване

	иРНК ваксина срещу COVID-19 Случаи n1[а] Период на наблюдение (n2[б])	**Плацебо Случаи n1[а] Период на наблюдение (n2[б])**	**Ефикасност на ваксината, % (95% ДИ[в])**
След Доза 1[г]	1 8,439[д] (22 505)	30 8,288[д] (22 435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 дни след Доза 2[е]	1 6,522[ж] (21 649)	21 6,404[ж] (21 730)	95,3 (70,9; 99,9)

Забележка: Потвърдените случаи са определени чрез полимеразна верижна реакция с обратна транскриптаза (Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction, RT-PCR) и поне 1 симптом,

съответстващ на COVID-19 (симптомите включват: повишена температура; новопоявила се или засилила се кашлица; новопоявил се или засилил се задух; втрисане; новопоявила се или увеличила се болка в мускулите; новопоявила се загуба на вкус или мирис; възпалено гърло; диария; повръщане).
* Тежка форма на COVID-19, както е определено от FDA, е потвърден COVID-19 и наличие на най-малко 1 от следните:

- Клинични признаци в покой, показателни за тежко системно заболяване (дихателна честота ≥30 вдишвания в минута, сърдечна честота ≥125 удара в минута, кислородна сатурация ≤93% на стаен въздух на морското равнище или съотношение на артериалното парциално налягане на кислорода към фракцията вдишан кислород <300 mm Hg);
- Дихателна недостатъчност [определена като нужда от подаване на кислород с висок поток, неинвазивна вентилация, механична вентилация или екстракорпорална мембранна оксигенация (extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)];
- Данни за шоково състояние (систолично кръвно налягане < 90 mm Hg, диастолично кръвно налягане < 60 mm Hg или нужда от вазопресори);
- Значима остра бъбречна, чернодробна или неврологична дисфункция;
- Приемане в отделение за интензивни грижи;
- Смърт.

а. n1 = Брой участници, отговарящи на определението за крайната точка.
б. n2 = Брой на участниците в риск по отношение на крайната точка.
в. Двустранният доверителен интервал (ДИ) за ефикасността на ваксината е получен на базата на метода на Clopper и Pearson, коригиран спрямо времето на наблюдение.
г. Ефикасност, оценена на базата на цялата налична (модифицирана intent-to-treat) популация от участници, получили Доза 1, за оценка на ефикасността, която включва всички рандомизирани участници, получили най-малкото 1 доза от изпитваната интервенция.
д. Общ период на наблюдение в хиляди (1 000) човекогодини за дадената крайна точка при всички участници във всяка рискова група по отношение на крайната точка. Времевият период за натрупване на случаи на COVID-19 е от Доза 1 до края на периода на наблюдение.
е Ефикасност, оценена на базата на популацията, оценимата за ефикасност (на 7-мия ден), която включва всички подходящи рандомизирани участници, получили всички дози от изпитваната интервенция, както са рандомизирани в предварително определения прозорец, без други съществени отклонения от протокола, както е определено от клиницист.
ж. Общ период на наблюдение в хиляди (1 000) човекогодини за дадената крайна точка при всички участници във всяка рискова група по отношение на крайната точка. Времевият период за натрупване на случаи на COVID-19 е от 7-мия ден след Доза 2 до края на периода на наблюдение.

Ефикасност и имуногенност при юноши на възраст 12 до 15 години – след 2 дози

При първоначален анализ на Проучване 2 при юноши на възраст 12 до 15 години (с медиана на продължителността на проследяване >2 месеца след Доза 2) без данни за предишна инфекция, няма случаи при 1 005 участници, получили ваксината, и има 16 случая при 978 участници, получили плацебо. Точковата оценка за ефикасност е 100% (95% доверителен интервал 75,3; 100,0). При участници със или без данни за предишна инфекция има 0 случая при 1 119-те участници, получили ваксината, и 18 случая при 1 110-те участници, получили плацебо. Това също показва, че точковата оценка за ефикасност е 100% (95% доверителен интервал 78,1; 100,0).

Актуализирани анализи за ефикасност са направени при допълнително потвърдени случаи на COVID-19, възникнали до 6 месеца след Доза 2 по време на заслепеното плацебо-контролирано проследяване в популацията за ефикасност.

В актуализирания анализ за ефикасност на Проучване 2 при юноши на възраст 12 до 15 години, без данни за предишна инфекция, случаи на заболяване не са наблюдавани при 1 057 участници, получили ваксината, а при 1 030 получили плацебо има 28 случая. Точковата оценка за ефикасност е 100% (95% доверителен интервал 86,8; 100,0). При участници със или без данни за предишна инфекция има 0 случая при 1 119 получили ваксината, а при 1 109 участници, получили плацебо има 30 случая. Това също показва, че точковата оценка за ефикасност е 100% (95% доверителен интервал 87,5, 100,0).

В Проучване 2 е проведен анализ на титрите на неутрализиращите антитела срещу SARS-CoV-2 1 месец след Доза 2 при избрана на случаен принцип подгрупа участници без

серологични или вирусологични данни за минала инфекция със SARS-CoV-2 до 1 месец след Доза 2, сравняващ отговора при юноши на възраст 12 до 15 години (n = 190) с този при участници на възраст 16 до 25 години (n = 170).

Съотношението на средно геометричните титри (geometric mean titres, GMT) при възрастовата група 12 до 15 години спрямо възрастовата група 16 до 25 години е 1,76, с 2-странен 95% ДИ 1,47 до 2,10. Следователно е достигнат критерият за не по-малка ефикасност, който е съотношение 1,5 , тъй като долната граница на 2-странния 95% ДИ за средно геометричното съотношение (geometric mean ratio, GMR) е >0,67.

Имуногенност при участници на възраст 18 и повече години – след бустер доза

Ефективността на една бустер доза Comirnaty се базира на оценка на титрите на неутрализиращите антитела срещу SARS-CoV-2, намаляващи вирусната активност с 50% (NT50) (USA_WA1/2020) в Проучване 2. В това проучване бустер дозата е приложена 5 до 8 месеца (медиана 7 месеца) след втората доза. В Проучване 2, анализите на NT50 1 месец след бустер дозата, сравнявани с тези 1 месец след първичната серия, при лица на възраст 18 до 55 години без серологични или вирусологични данни за минала инфекция със SARS-CoV-2 до 1 месец след бустер ваксинация показват не по-малка ефикасност по отношение както на средно геометричното съотношение (GMR), така и на разликата в степента на серологичен отговор. Серологичният отговор при един участник се определя като постигане на ≥4 пъти повишение на NT50 от изходно ниво (преди първичната серия). Тези анализи са обобщени в Таблица 5.

Таблица 5: Тест за неутрализация на SARS-CoV-2 - NT50 (титър)[†] (SARS-CoV-2 USA_WA1/2020) – сравнение на GMR и серологичния отговор 1 месец след бустер доза спрямо 1 месец след първична серия – участници на възраст 18 до 55 години без данни за инфекция до 1 месец след бустер доза* –популация, оценима за имуногенност на бустер доза[±]

Анализ	N	1 месец след бустер доза (95% ДИ)	1 месец след първична серия (95% ДИ)	1 месец след бустер доза/- 1 месец след първична серия (97,5% ДИ)	Постигната цел за не по-малка ефикасност (Д/Н)
Средно геометричен титър на неутрализиращите антитела, намаляващ вирусната активност с 50% (GMT[б])	212[а]	2466,0[б] (2202,6; 2760,8)	750,6[б] (656,2; 858,6)	3,29[в] (2,77; 3,90)	Д[г]
Степен на серологичен отговор (%) при титър на неутрализиращите антитела, намаляващ вирусната активност с 50%[†]	200[д]	199[е] 99,5% (97,2%; 100,0%)	196[е] 98,0% (95,0%; 99,5%)	1,5%[ж] (-0,7%; 3,7%[з])	Д[и]

Съкращения: ДИ = доверителен интервал; GMR = средно геометрично съотношение; GMT = средно геометричен титър; LLOQ = долна граница на количествено определяне; N-свързващ = свързващ нуклеопротеина на SARS-CoV-2; NAAT = тест за амплификация на нуклеинови киселини; NT50 = титър на неутрализиращите антитела, намаляващ вирусната активност с 50%; SARS-CoV-2 = тежък остър

респираторен синдром коронавирус 2; Д/Н = да/не.

† SARS-CoV-2 NT50 е определен с помощта на тест за микронеутрализация на SARS-CoV-2 mNeonGreen вирус. При анализа се използва флуоресцентен репортер вирус, получен от щама USA_WA1/2020, и вирусната неутрализация се отчита във Vero клетъчни монослоеве. NT50 на пробите се определя като реципрочното серумно разреждане, при което 50% от вируса се неутрализира.

* В анализа са включени участници без серологични или вирусологични данни (до 1 месец след бустер доза Comirnaty) за минала инфекция със SARS-CoV-2 (т.е. отрицателни за N-свързващи антитела [серум] и неоткрит SARS-CoV-2 с NAAT [назална натривка]) и с отрицателен резултат от NAAT (назална натривка) при всяка непланирана визита до 1 месец след бустер доза.

± Всички подходящи участници, получили 2 дози Comirnaty, както са рандомизирани първоначално, с приложена Доза 2 в рамките на предварително определения прозорец (в рамките на 19 до 42 дни след Доза 1), получили бустер доза Comirnaty, с поне 1 валиден и определен резултат за имуногенност след бустер доза при вземане на кръв в рамките на подходящ прозорец (в рамките на 28 до 42 дни след бустер дозата) и без други съществени отклонения от протокола, както е определено от клиницист.

а. n = брой участници с валидни и ясни резултати от теста и в двете времеви точки за вземане на проба в рамките на определения прозорец

б. GMT и 2-странните 95% ДИ са изчислени чрез степенуване на средната логаритмична стойност на титрите и съответните ДИ (на базата на разпределението на Student t). Резултатите от анализа под LLOQ са зададени като 0,5 × LLOQ.

в. GMR и 2-странните 97,5% ДИ са изчислени чрез степенуване на средната разлика в логаритмичните стойности от анализа и съответните ДИ (на базата на разпределението на Student t).

г. Не по-малка ефикасност е декларирана, ако долната граница на 2-странния 97,5% ДИ за GMR е >0,67 и точковата оценка за GMR е ≥0,80.

д. n = брой участници с валидни и ясни резултати от теста за посочения анализ на изходно ниво, 1 месец след Доза 2 и 1 месец след бустер дозата в рамките на определения прозорец. Тези стойности са знаменатели при процентните изчисления.

е. брой участници със серологичен отговор за дадения анализ при дадената доза/времева точка за вземане на проба. Точен 2-странен ДИ, базиран на метода на Clopper и Pearson.

ж. Разлика в съотношенията, изразени като процент (1 месец след бустер доза – 1 месец след Доза 2).

з. Коригиран 2-странен ДИ на Wald за разликата в съотношенията, изразена като процент.

и. Не по-малка ефикасност е декларирана, ако долната граница на 2-странния 97,5% ДИ за процентната разлика е >-10%.

Относителна ефикасност на ваксината при участници на възраст 16 и повече години – след бустер доза

В един междинен анализ за ефикасност от Проучване 4, плацебо-контролирано проучване с приложение на бустер доза, проведено при приблизително 10 000 участници на възраст 16 и повече години, набрани от Проучване 2, са оценени данни за потвърдени случаи на COVID-19, натрупани най-рано от 7-мия ден след бустер ваксинацията до датата на заключване на данните 5 октомври 2021 г., това се явява период на проследяване след бустер доза с медиана 2,5 месеца. Бустер дозата е приложена 5 до 13 месеца (медиана 11 месеца) след втората доза. Оценена е ефикасността на ваксината в групата с бустер доза Comirnaty след първичната серия в сравнение с групата с плацебо вместо бустер доза, получила само първичната серия.

Информацията за относителната ефикасност на ваксината при участници на възраст 16 и повече години без данни за предишна инфекция със SARS-CoV-2 е представена в Таблица 6. Относителната ефикасност на ваксината при участници със и без данни за предишна инфекция със SARS-CoV-2 е 94,6% (95% доверителен интервал 88,5% до 97,9%), подобно на тази, наблюдавана при участници без данни за предишна инфекция. Броят на първичните случаи на COVID-19, наблюдавани от 7-мия ден след бустер ваксинацията, е 7 в групата с Comirnaty и 124 в групата с плацебо.

Таблица 6: Ефикасност на ваксината – първа поява на COVID-19 от 7-мия ден след бустер ваксинация – участници на възраст 16 и повече години без данни за инфекция – популация, оценима за ефикасност

Първа поява на COVID-19 от 7-мия ден след бустер доза при участници без данни за предишна инфекция със SARS-CoV-2*			
	Comirnaty **N[а]=4 695** **Случаи** **n1[б]** **Време на наблюдение[в]** **(n2[г])**	**Плацебо** **N[а]=4 671** **Случаи** **n1[б]** **Време на наблюдение[в]** **(n2[г])**	**Относителна ефикасност на ваксината[д] %** **(95% ДИ[е])**
Първа поява на COVID-19 от 7-мия ден след бустер ваксинация	6 0,823 (4 659)	123 0,792 (4 614)	95,3 (89,5; 98,3)

Забележка: Потвърдените случаи са определени чрез полимеразна верижна реакция с обратна транскриптаза (Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction, RT-PCR) и поне 1 симптом, съответстващ на COVID-19 (симптомите включват: повишена температура; новопоявила се или засилила се кашлица; новопоявил се или засилил се задух; втрисане; новопоявила се или увеличила се болка в мускулите; новопоявила се загуба на вкус или мирис; възпалено гърло; диария; повръщане).

* В анализа са включени участници без серологични и вирусологични данни (преди 7-мия ден след бустер ваксинацията) за минала инфекция със SARS-CoV-2 (т.е. отрицателни за антитела с N-свързване [серум] на Визита 1 и неоткрит SARS-CoV-2 с NAAT [назална натривка] на Визита 1 и с отрицателен резултат от NAAT [назална натривка] при всяка непланирана визита преди 7-мия ден след бустер ваксинацията).

а. N = Брой участници в посочената група.

б. n1 = Брой участници, отговарящи на определението за крайната точка.

в. Общ период на наблюдение в хиляди (1 000) човекогодини за дадената крайна точка при всички участници във всяка рискова група по отношение на крайната точка. Времевият период за натрупване на случаи на COVID-19 е от 7-мия ден след бустер ваксинацията до края на периода на наблюдение.

г. n2 = брой на участниците в риск по отношение на крайната точка.

д. Относителна ефикасност на ваксината в групата с бустер доза Comirnaty в сравнение с плацебо групата (без бустер доза).

е. Двустранният доверителен интервал (ДИ) за относителна ефикасност на ваксината е получен на базата на метода на Clopper и Pearson, коригиран за времето на наблюдение.

Имуногенност на бустер доза след първична ваксинация с друга разрешена за употреба ваксина срещу COVID-19

Изводите по отношение на ефективността на бустер доза Comirnaty (30 µg) при лица, завършили първична ваксинация с друга разрешена за употреба ваксина срещу COVID-19 (хетероложна бустер доза), се основават на данните за имуногенност, получени от независимо открито клинично проучване фаза 1/2 на Националните здравни институти (National Institutes of Health, NIH) (NCT04889209), проведено в Съединените щати. В това проучване възрастни (диапазон 19 до 80 години), които са завършили първична ваксинация със серия от 2 дози Moderna 100 µg (N = 51, средна възраст 54±17), единична доза Janssen (N = 53, средна възраст 48±14) или серия от 2 дози Comirnaty 30 µg (N = 50, средна възраст 50±18) най-малко 12 седмици преди включването им в проучването и в анамнезата на които не се съобщава за инфекция със SARS-CoV-2, са получили бустер доза Comirnaty (30 µg). Бустер ваксинацията с Comirnaty индуцира увеличаване на GMR на титрите на неутрализиращите антитела 36, 12 и 20 пъти съответно след първичните дози Janssen, Moderna, и Comirnaty.

Хетероложна бустер ваксинация с Comirnaty е оценена също и в проучването CoV-BOOST (EudraCT 2021-002175-19), многоцентрово, рандомизирано, контролирано проучване фаза 2 на бустер ваксинация с трета доза срещу COVID-19, в което 107 възрастни участници (с медиана на възрастта 71 години, интерквартилен диапазон 54 до 77 години) са рандомизирани най-малко 70 дни след 2 дози ваксина срещу COVID-19 на AstraZeneca. След първичната серия с ваксина срещу COVID-19 на AstraZeneca, псевдовирус (див тип), промяната в GMR на NT50-

титрите на неутрализиращите антитела се увеличава 21,6 пъти с прилагането на хетероложна бустер доза Comirnaty (n = 95).

Имуногенност при участници на възраст> 55 години – след бустер доза (четвърта доза) Comirnaty (30 µg)

При междинен анализ на подгрупа от Проучване 4 (Подпроучване E) 305 участници на възраст > 55 години, завършили серия от 3 дози Comirnaty, са получили Comirnaty (30 µg) като бустер доза (четвърта доза) 5 до 12 месеца след Доза 3. За данните от подгрупата за имуногенност вижте Таблица 7.

Имуногенност при участници на възраст 18 до ≤ 55 години – след бустер доза (четвърта доза) Comirnaty (30 µg)

В Подпроучване D [подгрупа от Проучване 2 (Фаза 3) и Проучване 4 (Фаза 3)] 325 участници на възраст 18 до ≤ 55 години, завършили серия от 3 дози Comirnaty, са получили Comirnaty (30 µg) като бустер доза (четвърта доза) 90 до 180 дни след Доза 3. За данните от подгрупата за имуногенност вижте Таблица 7.

Таблица 7. Обобщени данни за имуногенност от участници в Подпроучване D на проучване C4591031 (пълна разширена група на кохорта 2) и Подпроучване E (подгрупа за имуногенност на разширената кохорта), получили Comirnaty 30 µg като бустер (четвърта доза) – участници без данни за инфекция до 1 месец след бустер доза – популация, оценима за имуногенност

	Доза/ времева точка за вземане на проба[а]	**Подпроучване D (възраст 18 до < 55 години) Comirnaty 30 µg**		**Подпроучване E (възраст > 55 години) Comirnaty 30 µg**	
GMT		**N[б]**	**GMT (95% ДИ[г])**	**N[б]**	**GMT (95% ДИ[г])**
Тест за неутрализация на SARS-CoV-2– Omicron BA.1 – NT50 (титър)	1/преди ваксинацията	226	315,0 (269,0; 368,9)	167	67,5 (52,9; 86,3)
	1/1 месец	228	1063,2 (935,8; 1207,9)	163	455,8 (365,9; 567,6)
Тест за неутрализация на SARS-CoV-2 – референтен щам – NT50 (титър)	1/преди ваксинацията	226	3999,0 (3529,5; 4531,0)	179	1389,1 (1142,1; 1689,5)
	1/1 месец	227	12009,9 (10744,3; 13424,6)	182	5998,1 (5223,6; 6887,4)
Степен на серологичен отговор на 1-вия месец след Доза 4		**N[в]**	**n[д] (%) (95% ДИ[е])**	**N[в]**	**n[д] (%) (95% ДИ[е])**
Тест за неутрализация на SARS-CoV-2 – Omicron BA.1 – NT50 (титър)	1/1 месец	226	91 (40,3%) (33,8; 47,0)	149	85 (57,0%) (48,7; 65,1)
Тест за неутрализация на SARS-CoV-2 – референтен щам – NT50 (титър)	1/1 месец	225	76 (33,8%) (27,6; 40,4)	179	88 (49,2%) (41,6; 56,7)

Съкращения: ДИ = доверителен интервал; GMFR = средно геометрично кратно увеличение; GMT = средно геометричен титър; LLOQ = долна граница на количествено определяне; N-свързване = свързване с нуклеопротеина на SARS-CoV-2; NAAT = тест за амплификация на нуклеинови киселини; NT50 = титър на неутрализиращите антитела, намаляващ вирусната активност с 50%; SARS-CoV-2 = тежък остър респираторен синдром коронавирус 2.
Забележка: Медианата на времето от Доза 3 до Доза 4 на Comirnaty 30 µg е 4,0 месеца в Кохорта 2 на Подпроучване D и 6,3 месеца в разширената кохорта на Подпроучване E.
Забележка: Пълна разширена група в Подпроучване D = Кохорта 2 с изключение на контролната група; Подгрупа за имуногенност в Подпроучване E = произволна извадка от 230 участници от групите ваксинирани, избрани от разширената кохорта.
Забележка: В анализа са включени участници без серологични или вирусологични данни (преди вземането на кръвна проба на 1-вия месец след ваксинацията в проучването) за минала инфекция със SARS-CoV-2 (т.е. отрицателни за антитела с N-свързване [серум] на визитите за ваксинация в проучването и 1 месец след ваксинацията в проучването, с отрицателен резултат от NAAT (назална натривка) на визитата за ваксинация в проучването и на всяка непланирана визита преди вземането на кръвна проба на 1-вия месец след ваксинацията в проучването), както и без анамнеза за COVID-19.
Забележка: Серологичният отговор се дефинира като постигане ≥4 пъти повишение от изходно ниво (преди ваксинацията в проучването). Ако стойността при измерването на изходното ниво е под LLOQ, стойности ≥ 4 × LLOQ след ваксинацията се считат за серологичен отговор.

а. Определено по протокол време за вземане на кръвни проби.
б. N = брой участници с валидни и ясни резултати от теста за посочения анализ в дадената времева точка за вземане на проба.
в. N = брой участници с валидни и ясни резултати от теста за посочения анализ както във времевата точка преди ваксинацията, така и в дадената времева точка за вземане на проба.
г. GMT и 2-странните 95% ДИ са изчислени чрез степенуване на средната логаритмична стойност на титрите и съответните ДИ (на базата на разпределението на Student t). Резултатите от анализа под LLOQ са зададени като 0,5 × LLOQ.
д. n = брой участници със серологичен отговор за дадения анализ при дадената времева точка за вземане на проба.
е. Точен 2-странен ДИ, базиран на метода на Clopper и Pearson.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Comirnaty в педиатричната популация при превенция на COVID-19 (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Неприложимо.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните проучвания за токсичност при многократно прилагане, репродуктивна токсичност и токсичност за развитието.

Обща токсичност

Плъхове, на които Comirnaty е прилагана интрамускулно (получаващи 3 пълни дози за хора веднъж седмично, генериращи относително високи нива при плъхове поради различията в телесното тегло), показват малък оток и еритем на мястото на инжектиране и увеличаване на белите кръвни клетки (включително базофили и еозинофили), съответстващи на възпалителен отговор, както и вакуолизация на порталните хепатоцити без данни за чернодробно увреждане. Всички ефекти са били обратими.

Генотоксичност/канцерогенност

Не са провеждани проучвания нито за генотоксичност, нито за канцерогенност. Не се очаква компонентите на ваксината (липиди и иРНК) да имат генотоксичен потенциал.

Репродуктивна токсичност

Репродуктивната токсичност и токсичността за развитието са изследвани при плъхове в комбинирано проучване на фертилитета и токсичността за развитието, при което Comirnaty е прилаган интрамускулно на женски плъхове преди чифтосване и по време на гестация (получаващи 4 пълни дози за хора, генериращи относително високи нива при плъхове поради различията в телесното тегло, в периода между ден 21 преди чифтосването и гестационен ден 20). Отговори с поява на неутрализиращи антитела срещу SARS-CoV-2 има при животните майки от периода преди чифтосването до края на проучването в постнатален ден 21, както и при фетусите и поколението. Няма свързани с ваксината ефекти върху фертилитета, бременността или ембриофеталното развитие или развитието на поколението. Липсват данни за Comirnaty относно преминаването на ваксината през плацентата или екскрецията в млякото.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

((4-хидроксибутил)азанедиил)бис(хексан-6,1-диил)бис(2-хексилдеканоат) (ALC-0315)
2-[(полиетиленгликол)-2000]-N,N-дитетрадецилацетамид (ALC-0159)
1,2-дистеароил-sn-глицеро-3-фосфохолин (DSPC)
Холестерол
Калиев хлорид
Калиев дихидрогенфосфат
Натриев хлорид
Динатриев фосфат дихидрат
Захароза
Вода за инжекции
Натриев хидроксид (за корекция на pH)
Хлороводородна киселина (за корекция на pH)

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон

Замразен флакон

15 месеца, когато се съхранява при -90°C до -60°C.
В рамките на 15-месечния срок на годност неотворените флакони може да се съхраняват и транспортират при -25°C до -15°C за еднократен период до 2 седмици, след което може да се върнат обратно за съхранение при температура -90ºC до -60ºC.

Когато се съхраняват замразени при -90°C до -60°C, опаковките със 195 флакона ваксина могат да се размразят при 2°C до 8°C за 3 часа, а единични флакони могат да се размразят при стайна температура (до 30°C) за 30 минути.

Размразен флакон

1 месец при 2°C до 8°C в рамките на 15-месечния срок на годност.
В рамките на 1-месечния срок на годност при условията на съхранение от 2°C до 8°C, за транспортиране може да се използват до 48 часа.
Преди употреба неотвореният флакон може да се съхранява до 2 часа при температура до 30°C.
С размразените флакони може да се работи в условия на стайна светлина.

След размразяване ваксината не трябва да се замразява отново.

Работа при температурни отклонения след изваждане от фризера

Данните за стабилност показват, че неотвореният флакон е стабилен до:
- 24 часа, когато се съхранява при температура от -3°C до 2°C
- общо 4 часа, когато се съхранява при температура от 8°C до 30°C; това включва 2-та часа при температура до 30°C, описани по-горе

Тази информация е предназначена да упъти медицинските специалисти само в случай на временно температурно отклонение.

Трансфер на замразени флакони, съхранявани при свръхниска температура (<-60°C)

- Плитките кутии с флакони, които са затворени с капаци, съдържащи 195 флакона, извадени от съхранение в замразено състояние при свръхниска температура (<-60°C), могат да останат на температура до 25°C не повече от 5 минути.
- Плитките кутии с флакони, на които капаците са отворени, или тези, които съдържат по-малко от 195 флакона, след като са извадени от съхранение в замразено състояние при свръхниска температура (<-60°C), могат да останат на температура до 25°C не повече от 3 минути.
- След като кутиите с флакони се върнат обратно за съхранение в замразено състояние след експозиция на температура до 25°C, те трябва да останат на съхранение в замразено състояние в продължение на най-малко 2 часа, преди да могат да бъдат извадени отново.

Трансфер на замразени флакони, съхранявани при -25°C до -15°C

- Плитките кутии с флакони, които са затворени с капаци, съдържащи 195 флакона, извадени от съхранение в замразено състояние (-25°C до -15°C), могат да останат на температура до 25°C не повече от 3 минути.
- Плитките кутии с флакони, на които капаците са отворени, или тези, които съдържат по-малко от 195 флакона, след като са извадени от съхранение в замразено състояние (-25°C до -15°C), могат да останат на температура до 25°C не повече от 1 минута.

След като веднъж даден флакон е изваден от плитката кутия с флакони, той трябва да се размрази за употреба.

Разреден лекарствен продукт

Доказана е химична и физична стабилност по време на употреба, включително по време на транспортиране, за 6 часа при 2ºC до 30ºC след разреждане в натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор. От микробиологична гледна точка, освен ако методът на разреждане изключва риск от микробна контаминация, продуктът трябва да се използва веднага. Ако не се използва веднага, времето и условията на съхранение по време на употреба са отговорност на потребителя.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява във фризер при -90°C до -60°C.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.
По време на съхранение сведете до минимум излагането на стайна светлина и избягвайте излагане на пряка слънчева светлина и ултравиолетова светлина.

За условията на съхранение след размразяване и разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

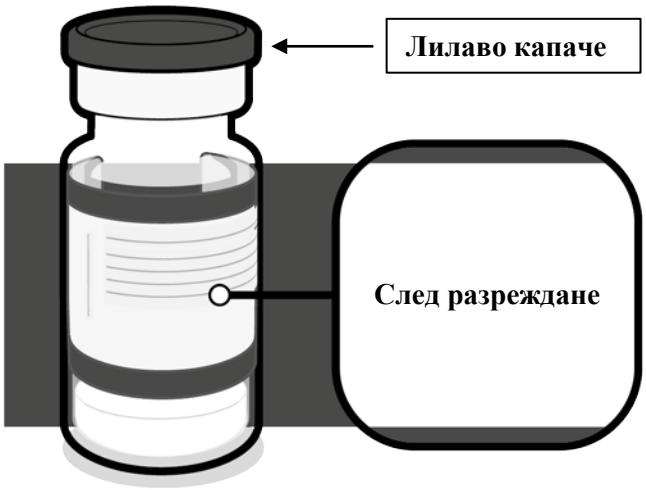
0,45 ml концентрат в прозрачен многодозов флакон (стъкло тип I) 2 ml със запушалка (синтетична бромобутилова гума), с алуминиева обкатка и отчупващо се лилаво пластмасово капаче. Всеки флакон съдържа 6 дози, вижте точка 6.6.

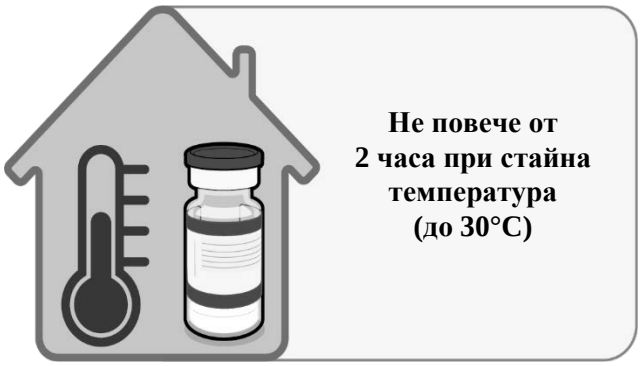
Вид опаковка: 195 флакона

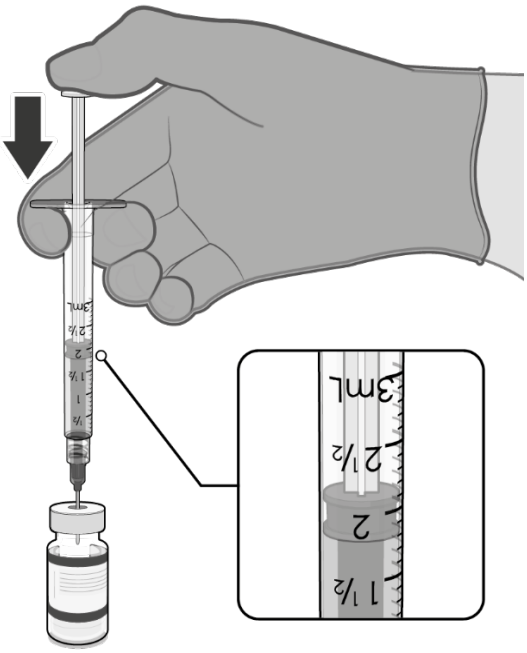
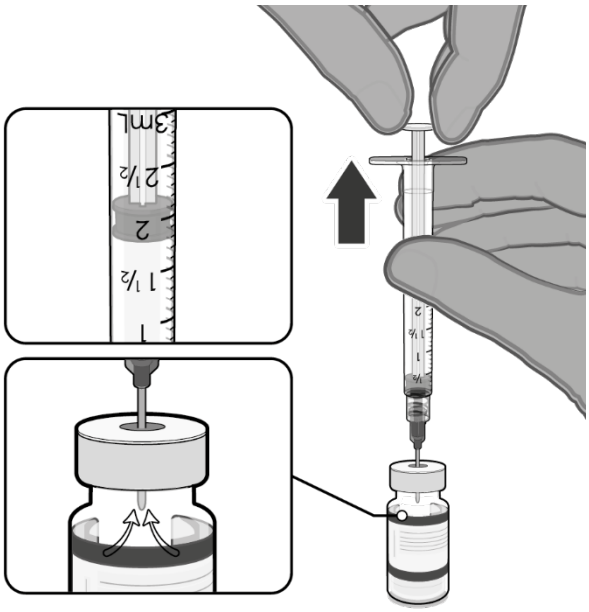
6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

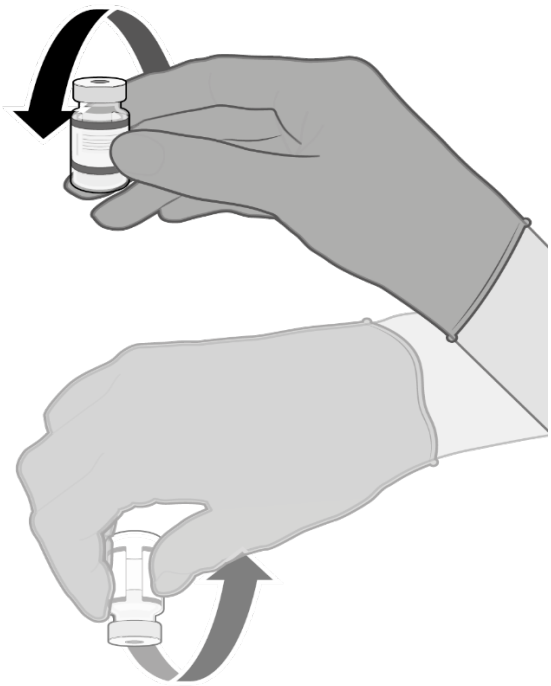
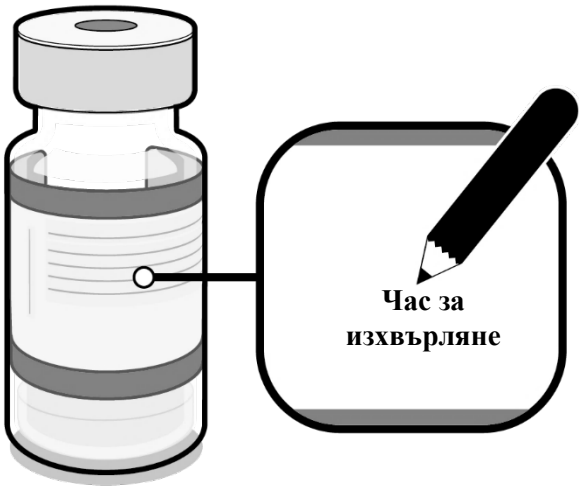
Указания за работа

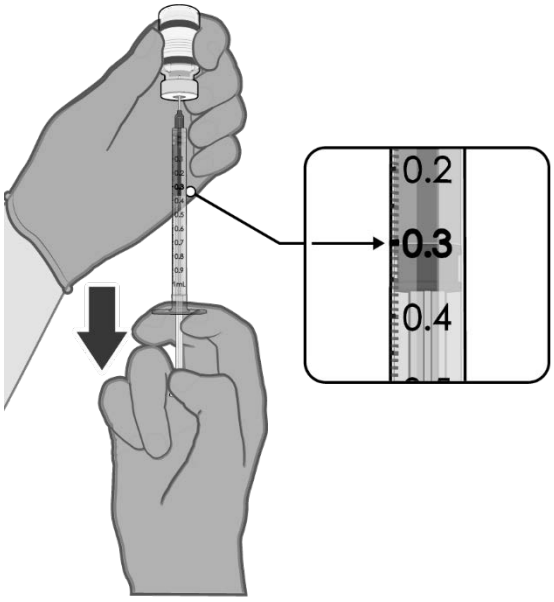
Comirnaty трябва да се приготви от медицински специалист, като се използва асептична техника, за да се гарантира стерилността на приготвената дисперсия.

ПРОВЕРКА НА ФЛАКОНА COMIRNATY 30 МИКРОГРАМА/ДОЗА КОНЦЕНТРАТ ЗА ИНЖЕКЦИОННА ДИСПЕРСИЯ (ЛИЦА НА 12 И ПОВЕЧЕ ГОДИНИ)	
	• Проверете дали флаконът е с лилаво пластмасово капаче. • Ако флаконът е със сиво пластмасово капаче, моля, направете справка с кратката характеристика на продукта за Comirnaty 30 микрограма/доза инжекционна дисперсия, Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 микрограма)/доза инжекционна дисперсия или Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 микрограма)/доза инжекционна дисперсия. • Ако флаконът е с оранжево пластмасово капаче, моля, направете справка с кратката характеристика на продукта за Comirnaty 10 микрограма/доза концентрат за инжекционна дисперсия или Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 микрограма)/доза концентрат за инжекционна дисперсия. • Ако флаконът е с кафяво-червеникаво пластмасово капаче, моля, направете справка с кратката характеристика на продукта за Comirnaty 3 микрограма/доза концентрат за инжекционна дисперсия.

РАЗМРАЗЯВАНЕ ПРЕДИ РАЗРЕЖДАНЕ НА COMIRNATY 30 МИКРОГРАМА/ДОЗА КОНЦЕНТРАТ ЗА ИНЖЕКЦИОННА ДИСПЕРСИЯ (ЛИЦА НА 12 И ПОВЕЧЕ ГОДИНИ)	
	• Многодозовият флакон се съхранява замразен и трябва да се размрази преди разреждане. Замразените флакони трябва да се пренесат в среда с температура 2°C до 8°C, за да се размразят; размразяването на една опаковка със 195 флакона може да отнеме 3 часа. Възможен е също друг вариант, при който замразените флакони да се размразят за 30 минути при температура до 30°C за незабавна употреба. • Неотвореният флакон може да се съхранява за период до 1 месец при 2°C до 8°C, без да се превишава отпечатаният срок на годност (Годен до:). В рамките на 1-месечния срок на годност при 2°C до 8°C, за транспортиране може да се използват до 48 часа. • Оставете размразеният флакон да достигне стайна температура. Преди употреба неотвореният флакон може да се съхранява до 2 часа при температура до 30°C. С размразените флакони може да се работи в условия на стайна светлина. • Внимателно обърнете флакона 10 пъти преди разреждане. Не разклащайте. • Преди разреждане размразената дисперсия може да съдържа бели до почти бели непрозрачни аморфни частици.

РАЗРЕЖДАНЕ НА COMIRNATY 30 МИКРОГРАМА/ДОЗА КОНЦЕНТРАТ ЗА ИНЖЕКЦИОННА ДИСПЕРСИЯ (ЛИЦА НА 12 И ПОВЕЧЕ ГОДИНИ)	
 **1,8 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор**	• Размразената ваксина трябва да се разреди в нейния оригинален флакон с 1,8 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор, като се използва игла 21 G, или по-тънка, и асептична техника.
 **Изтеглете буталото до 1,8 ml, за да отстраните въздуха от флакона.**	• Изравнете налягането във флакона преди да извадите иглата от него, като изтеглите 1,8 ml въздух в изпразнената спринцовка на разредителя.

 **Внимателно 10 пъти**	• Внимателно обърнете разредената дисперсия 10 пъти. Не разклащайте. • Разредената ваксина трябва да представлява почти бяла дисперсия без видими частици. Не използвайте разредената ваксина при наличие на частици или промяна в цвета.
 **Запишете съответните дата и час.** **Да се използва в рамките на 6 часа след разреждане.**	• На разредените флакони трябва да бъдат отбелязани съответните дата и час. • След разреждане, съхранявайте при 2°C до 30°C и използвайте в рамките на 6 часа, включително времето за транспортиране. • Не замразявайте или разклащайте разредената дисперсия. Ако е била поставена в хладилник, оставете разредената дисперсия да достигне стайна температура преди употреба.

ПРИГОТВЯНЕ НА ИНДИВИДУАЛНИ ДОЗИ 0,3 ml COMIRNATY 30 МИКРОГРАМА/ДОЗА КОНЦЕНТРАТ ЗА ИНЖЕКЦИОННА ДИСПЕРСИЯ (ЛИЦА НА 12 И ПОВЕЧЕ ГОДИНИ)	
 **0,3 ml разредена ваксина**	• След разреждане флаконът съдържа 2,25 ml, от които могат да се изтеглят 6 дози по 0,3 ml. • Като използвате асептична техника, почистете запушалката на флакона с тампон за еднократна употреба, напоен с антисептичен разтвор. • Изтеглете 0,3 ml Comirnaty Трябва да се използват спринцовки и/или игли с малък мъртъв (неизползваем) обем, за да се изтеглят шест дози от един флакон. Комбинацията от спринцовка и игла с малък мъртъв обем трябва да има мъртъв обем не по-голям от 35 микролитра. Ако се използват стандартни спринцовки и игли, може да няма достатъчен обем за изтегляне на шест дози от един флакон. • Всяка доза трябва да съдържа 0,3 ml ваксина • Ако количеството на останалата във флакона ваксина не може да достави една цяла доза от 0,3 ml, изхвърлете флакона и излишния обем • Изхвърлете неизползваната ваксина в рамките на 6 часа след разреждане.

<u>Изхвърляне</u>

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Германия
тел.: +49 6131 9084-0
факс: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/20/1528/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 21 декември 2020 г.
Дата на последно подновяване: 10 октомври 2022 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата http://www.ema.europa.eu.

▼Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Comirnaty 30 микрограма/доза инжекционна дисперсия
иРНК ваксина срещу COVID-19 (нуклеозидно модифицирана)
COVID-19 mRNA Vaccine (nucleoside modified)

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Това е многодозов флакон със сиво капаче. Да не се разрежда преди употреба.

Един флакон (2,25 ml) съдържа 6 дози по 0,3 ml, вижте точки 4.2 и 6.6.

Една доза (0,3 ml) съдържа 30 микрограма тозинамеран (tozinameran), иРНК ваксина срещу COVID-19 (включена в липидни наночастици).

Тозинамеран е едноверижна, 5'-кепирана информационна РНК (иРНК), произведена с използване на безклетъчна *in vitro* транскрипция от съответните ДНК-матрици, кодиращи вирусния S (spike) протеин на SARS-CoV-2.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционна дисперсия
Ваксината представлява бяла до почти бяла замразена дисперсия (pH: 6,9 – 7,9).

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Comirnaty 30 микрограма/доза инжекционна дисперсия е показана за активна имунизация за превенция на заболяването COVID-19, причинено от SARS-CoV-2, на лица на възраст 12 и повече години.

Употребата на тази ваксина трябва да е в съответствие с официалните препоръки.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Курс на първична ваксинация

Лица на възраст 12 и повече години
Comirnaty се прилага интрамускулно като първичен курс от 2 дози (по 0,3 ml всяка). Препоръчва се втората доза да се приложи 3 седмици след първата доза (вж. точки 4.4 и 5.1).

Тежко имунокомпрометирани лица на възраст 12 и повече години
На лица, които са тежко имунокомпрометирани, трета доза от първичния курс може да се приложи интрамускулно най-малко 28 дни след втората доза (вж. точка 4.4).

Взаимозаменяемост
Взаимозаменяемостта на Comirnaty с ваксини срещу COVID-19 от други производители за завършване на първичния курс не е установена. Лица, на които е приложена доза Comirnaty, трябва да продължат с Comirnaty, за да завършат първичния курс,

Дозите Comirnaty 30 микрограма/доза концентрат за инжекционна дисперсия след разреждане (доставян във флакон с лилаво капаче) и Comirnaty 30 микрограма/доза инжекционна дисперсия (доставян във флакон със сиво капаче) се считат за взаимозаменяеми.

Бустер доза

Бустер дозата Comirnaty е 0,3 ml, приложена интрамускулно.

Бустер доза може да се приложи на лица на възраст 12 и повече години. Трябва да има интервал от най-малко 3 месеца между приложението на Comirnaty и предишната, последно приложена, доза ваксина срещу COVID-19.

Педиатрична популация

Предлага се педиатрична лекарствена форма за лица на възраст 6 месеца до 4 години. За подробна информация, моля вижте кратката характеристика на продукта за Comirnaty 3 микрограма/доза концентрат за инжекционна дисперсия.

Предлага се педиатрична лекарствена форма за лица на възраст 5 до 11 години (т.е. на възраст 5 до под 12 години). За подробна информация, моля вижте кратката характеристика на продукта за Comirnaty 10 микрограма/доза концентрат за инжекционна дисперсия.

Безопасността и ефикасността на Comirnaty при кърмачета на възраст под 6 месеца все още не са установени.

Популация в старческа възраст

Не се налага коригиране на дозата при лица в старческа възраст ≥ 65 години.

Начин на приложение

Comirnaty 30 микрограма/доза инжекционна дисперсия трябва да се прилага интрамускулно (вж. точка 6.6). Да не се разрежда преди употреба.

Флаконите Comirnaty съдържат 6 дози ваксина по 0,3 ml. За да се изтеглят 6 дози от един флакон, трябва да се използват спринцовки и/или игли с малък (неизползваем) мъртъв обем. Комбинацията от спринцовка и игла с малък мъртъв обем трябва да има мъртъв обем не по-голям от 35 микролитра. Ако се използват стандартни спринцовки и игли, може да няма достатъчен обем за изтегляне на шест дози от един флакон. Независимо от вида на спринцовката и иглата:

- Всяка доза трябва да съдържа 0,3 ml ваксина.
- Ако количеството на останалата във флакона ваксина не може да достави една цяла доза от 0,3 ml, изхвърлете флакона и излишния обем.
- Не събирайте излишъците ваксина от няколко флакона.

Предпочитаното място е делтоидният мускул в горната част на ръката.

Не инжектирайте ваксината интраваскуларно, подкожно или интрадермално.

Ваксината не трябва да се смесва в една и съща спринцовка с други ваксини или лекарствени продукти.

За предпазните мерки, които трябва да бъдат взети преди приложение на ваксината, вижте точка 4.4.

За указанията относно размразяването, работата и изхвърлянето на ваксината вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Общи препоръки

Свръхчувствителност и анафилаксия

Има съобщения за събития на анафилаксия. Винаги трябва да има на разположение подходящо медицинско лечение и наблюдение в случай на анафилактична реакция след приложение на ваксината.

Препоръчва се внимателно наблюдение в продължение на най-малко 15 минути след ваксинацията. Не трябва да се прилага следваща доза от ваксината на лица, получили анафилаксия след предишна доза Comirnaty.

Миокардит и перикардит

Съществува повишен риск от миокардит и перикардит след ваксинация с Comirnaty. Тези заболявания могат да се развият до няколко дни след ваксинацията и настъпват предимно в рамките на 14 дни. Те са наблюдавани по-често след втората ваксинация и по-често при юноши и по-млади мъже. Наличните данни показват, че протичането на миокардит и перикардит след ваксинацията не се различава от това при миокардит или перикардит като цяло (вж. точка 4.8).

Медицинските специалисти трябва да бъдат бдителни за признаците и симптомите на миокардит и перикардит. Ваксинираните лица (включително родителите или обгрижващите лица) трябва да бъдат инструктирани да потърсят незабавно медицинска помощ, ако развият симптоми, показателни за миокардит или перикардит, като (остра и продължителна) болка в гърдите, задух или палпитации след ваксинацията.

Медицинските специалисти трябва да направят справка с ръководствата и/или специалистите за диагностициране и лечение на това заболяване.

Реакции, свързани с тревожност

Във връзка със самия процес на ваксинация могат да възникнат реакции, свързани с тревожност, включително вазовагални реакции (синкоп), хипервентилация или реакции, свързани със стреса (напр. замаяност, палпитации, ускорена сърдечна честота, промени в кръвното налягане, парестезия, хипестезия и изпотяване). Реакциите, свързани със стреса, са

преходни и отзвучават от само себе си. Хората трябва да бъдат посъветвани да информират за тези симптоми ваксиниращия ги за оценка. Важно е да се вземат предпазни мерки, за да се предотврати нараняване от припадане.

Съпътстващо заболяване

Ваксинацията трябва да се отложи при лица, страдащи от остро тежко фебрилно заболяване или остра инфекция. Наличието на лека инфекция и/или невисока температура не трябва да става причина за отлагане на ваксинацията.

Тромбоцитопения и нарушения на кръвосъсирването

Както при други интрамускулни инжекции ваксината трябва да се прилага внимателно при лица, получаващи антикоагулантна терапия или лица с тромбоцитопения или някакво нарушение на кръвосъсирването (като хемофилия), тъй като при тези лица могат да възникнат кървене или образуване на синини след интрамускулно приложение.

Имунокомпрометирани лица

Ефикасността и безопасността на ваксината не са оценени при имунокомпрометирани лица, включително тези, получаващи имуносупресивна терапия. Ефикасността на Comirnaty може да е по-ниска при имунокомпрометирани лица.

Препоръката да се обсъди приложение на трета доза при тежко имунокомпрометирани лица се базира на ограничени серологични данни в литературата от серия случаи от овладяването на клиничните симптоми при пациенти с ятрогенна имуносупресия след трансплантация на солиден орган (вж. точка 4.2).

Продължителност на защитата

Продължителността на защитата, предоставяна от ваксината, не е известна, тъй като тя все още се определя в текущи клинични проучвания.

Ограничения на ефективността на ваксината

Както при всяка ваксина, ваксинацията с Comirnaty може да не защити всички ваксинирани. Лица може да не са напълно защитени до 7-мия ден след втората доза от ваксината.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията.

Съпътстващото приложение на Comirnaty с други ваксини не е проучено.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Големият обем от данни, получени от наблюдението на бременни жени, ваксинирани с Comirnaty през втория и третия триместър, не показват увеличаване на случаите на бременност с нежелан изход. Макар че данните за изход от бременността след ваксинация, проведена по време на първия триместър, понастоящем са ограничени, не се наблюдава повишен риск от спонтанен аборт. Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие (вж. точка 5.3). Comirnaty може да се прилага по време на бременност.

Кърмене

Не се очакват ефекти при кърмени новородени/кърмачета, тъй като системната експозиция на Comirnaty при кърмачката е незначителна. Данните от наблюдението на жени, които са кърмели след ваксинация, не показват риск от нежелани ефекти при кърмени новородени/кърмачета. Comirnaty може да се прилага в периода на кърмене.

Фертилитет

Проучванията при животни не показват преки или непреки ефекти, свързани с репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Comirnaty не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Все пак някои от ефектите, посочени в точка 4.8, могат временно да повлияят способността за шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Участници на възраст 16 и повече години – след 2 дози

В Проучване 2 общо 22 026 участници на възраст 16 или повече години са получили най-малкото 1 доза Comirnaty и общо 22 021 участници на възраст 16 или повече години са получили плацебо (включително 138 и 145 юноши на 16- и 17-годишна възраст съответно в групата с ваксината и групата с плацебо). Общо 20 519 участници на възраст 16 или повече години са получили 2 дози Comirnaty.

Към момента на анализа на Проучване 2 с дата на заключване на данните 13 март 2021 г. за плацебо-контролирания заслепен период на проследяване до датите на разслепяване на участниците, общо 25 651 (58,2%) участници (13 031, получили Comirnaty, и 12 620, получили плацебо) на възраст 16 и повече години са проследявани в продължение на ≥4 месеца след втората доза. Това включва общо 15 111 (7 704, получили Comirnaty, и 7 407, получили плацебо) участници от 16- до 55-годишна възраст и общо 10 540 (5 327, получили Comirnaty, и 5 213, получили плацебо) участници на възраст 56 и повече години.

Най-честите нежелани реакции при участниците на възраст 16 и повече години, получили 2 дози, са болка на мястото на инжектиране (>80%), умора (>60%), главоболие (>50%), миалгия (>40%), втрисане (>30%), артралгия (>20%), пирексия и подуване на мястото на инжектиране (>10%) и обикновено са леки или умерени по интензитет и отзвучават в рамките на няколко дни след ваксинацията. Малко по-малка честота на събитията на реактогенност се свързва с по-голяма възраст.

Профилът на безопасност при 545 участници на възраст 16 и повече години, ваксинирани с Comirnaty, които са били серопозитивни за SARS-CoV-2 на изходно ниво, е подобен на наблюдавания при общата популация.

Юноши на възраст 12 до 15 години – след 2 дози

При анализ на данните от дългосрочното проследяване за безопасност в Проучване 2, 2 260 юноши (1 131, ваксинирани с Comirnaty и 1 129, получили плацебо) са на възраст 12 до 15 години. От тях 1 559 юноши (786, ваксинирани с Comirnaty и 773, получили плацебо) са проследявани в продължение на ≥ 4 месеца след втората доза Comirnaty. Оценката на данните за безопасност в Проучване 2 продължава.

Общият профил на безопасност на Comirnaty при юноши на възраст 12 до 15 години е подобен на наблюдавания при участници на възраст 16 и повече години. Най-честите нежелани реакции при юноши на възраст 12 до 15 години, получили 2 дози, са болка на мястото на инжектиране (>90%), умора и главоболие (>70%), миалгия и втрисане (>40%), артралгия и пирексия (>20%).

Участници на възраст 12 и повече години – след бустер доза

Изводите по отношение на безопасността на бустер доза Comirnaty при участници на възраст 12 и повече години се основават на данните за безопасност от проучвания на бустер доза Comirnaty при участници на възраст 16 и повече години.

Една подгрупа участници във фаза 2/3 на Проучване 2 - 306 възрастни на възраст 18 до 55 години, завършили първоначалния 2-дозов курс с Comirnaty, са получили бустер доза Comirnaty приблизително 6 месеца (диапазон 4,8 до 8,0 месеца) след Доза 2.

Общият профил на безопасност за бустер дозата е подобен на наблюдавания след 2 дози. Най-честите нежелани реакции при участниците на възраст 18 до 55 години са болка на мястото на инжектиране (>80%), умора (>60%), главоболие (>40%), миалгия (>30%), втрисане и артралгия (>20%).

В Проучване 4, плацебо-контролирано проучване с приложение на бустер доза, участници на възраст 16 и повече години, набрани от Проучване 2, са получили бустер доза Comirnaty (5 081 участници) или плацебо (5 044 участници) най-малко 6 месеца след втората доза Comirnaty. Като цяло, при участниците, които са получили бустер доза, медианата на времето на проследяване след бустер дозата до датата на заключване на данните (5 октомври 2021 г) е 2,5 месеца. Не са установени нови нежелани реакции на Comirnaty.

Участници на възраст 12 и повече години – след последваща бустер доза

Изводите по отношение на безопасността на бустер доза Comirnaty при участници на възраст 12 и повече години се основават на данните за безопасност от проучвания на бустер доза Comirnaty при участници на възраст 18 и повече години.

Подгрупа от 325 възрастни на възраст 18 до ≤ 55 години, завършили ваксинация с 3 дози Comirnaty, са получили бустер (четвърта доза) Comirnaty 90 до 180 дни след Доза 3. Участниците, получили бустер (четвърта доза) Comirnaty, са имали период на проследяване с медиана 1,4 месеца до датата на заключване на данните 11 март 2022 г. Най-честите нежелани реакции при тези участници са болка на мястото на инжектиране (> 70%), умора (> 60%), главоболие (> 40%), миалгия и втрисане (> 20%), и артралгия (> 10%).

В подгрупа от Проучване 4 (Фаза 3) 305 възрастни на възраст > 55 години, завършили ваксинация с 3 дози Comirnaty, са получили бустер (четвърта доза) Comirnaty 5 до 12 месеца след Доза 3. Участниците, получили бустер (четвърта доза) Comirnaty, са имали период на проследяване с медиана най-малко 1,7 месеца до датата на заключване на данните 16 май 2022 г. Общият профил на безопасност за бустера (четвъртата доза) Comirnaty е подобен на този, наблюдаван след бустера (третата доза) Comirnaty. Най-честите нежелани реакции при участници на възраст > 55 години са болка на мястото на инжектиране (> 60%), умора (> 40%), главоболие (> 20%), миалгия и втрисане (> 10%).

Бустер доза след първична ваксинация с друга разрешена за употреба ваксина срещу COVID-19

В 5 независими проучвания за употребата на бустер доза Comirnaty при лица, завършили първична ваксинация с друга разрешена за употреба ваксина срещу COVID-19 (хетероложна бустер доза), не са установени нови данни, свързани с безопасността (вж. точка 5.1).

Списък на нежелани реакции от клинични изпитвания и от постмаркетинговия опит, при лица на възраст 12 и повече години, в табличен вид

Нежеланите реакции, наблюдавани по време на клиничните проучвания, са изброени по-долу, съгласно следните категории по честота:

Много чести (≥1/10),
Чести (≥1/100 до <1/10),
Нечести (≥1/1 000 до <1/100),
Редки (≥1/10 000 до <1/1 000),
Много редки (<1/10 000),
С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 1: Нежелани реакции от клиничните проучвания на Comirnaty и от постмаркетинговия опит при лица на възраст 12 и повече години

Системо-органен клас	**Много чести (≥1/10)**	**Чести (≥1/100 до <1/10)**	**Нечести (≥1/1 000 до <1/100)**	**Редки (≥ 1/10 000 до <1/1 000)**	**Много редки (<1/10 000)**	**С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)**
Нарушения на кръвта и лимфната система			Лимфаде-нопатия[а]			
Нарушения на имунната система			Реакции на свръх-чувстви-телност (напр. обрив, пруритус, уртикария[б], ангиоедем[б]			Анафилаксия
Нарушения на метаболизма и храненето			Намален апетит			
Психични нарушения			Безсъние			
Нарушения на нервната система	Главоболие		Летаргия	Остра периферна лицева парализа[в]		Парестезия[г]; Хипестезия[г]
Сърдечни нарушения					Миокардит [г]; Перикардит[г]	
Стомашно-чревни нарушения	Диария[г]	Гадене; Повръщане[г]				
Нарушения на кожата и подкожната тъкан			Хипер-хидроза; Нощни изпотява-ния			Еритема мултиформе[г]

Системо-органен клас	Много чести (≥1/10)	Чести (≥1/100 до <1/10)	Нечести (≥1/1 000 до <1/100)	Редки (≥ 1/10 000 до <1/1 000)	Много редки (<1/10 000)	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Артралгия; Миалгия		Болка в крайник[д]			
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Болка на мястото на инжекти-ране; Умора; Втрисане; Пирексия[е]; Оток на мястото на инжекти-ране	Зачервяване на мястото на инжекти-ране	Астения; Неразпо-ложение; Пруритус на мястото на инжек-тиране			Обширен оток на ваксинирания крайник[г]; Оток на лицето[ж]

а. По-голяма честота на лимфаденопатия (2,8% спрямо 0,4%) е наблюдавана при участници, получили бустер доза в Проучване 4, в сравнение с участници, получили 2 дози.
б. Категорията по честота за уртикария и ангиоедем е "редки".
в. През периода на проследяването за безопасност на клиничното проучване, до 14 ноември 2020 г., остра периферна лицева парализа е съобщена от четирима участници в групата с иРНК ваксината срещу COVID-19. Появата на лицева парализа е на Ден 37 след Доза 1 (Доза 2 не е приложена на участника) и Дни 3, 9 и 48 след Доза 2. Няма съобщения за случаи на остра периферна лицева парализа в групата с плацебо.
г. Нежелана реакция, установена след разрешаване за употреба.
д. Отнася се за ръката, на която е поставена ваксината.
е. По-голяма честота на пирексия е наблюдавана след втората доза в сравнение с първата доза.
ж. Съобщава се за оток на лицето при реципиенти на ваксината, на които е бил инжектиран дермален филър през постмаркетинговия период.

Описание на избрани нежелани реакции

Миокардит и перикардит

Повишеният риск от миокардит след ваксинация с Comirnaty е най-висок при юноши и по-млади мъже (вж. точка 4.4).

Две големи фармакоепидемиологични проучвания, проведени в Европа оценяват по-високия риск от миокардит при юноши и по-млади мъже след втората доза Comirnaty. Едно проучване показва, че за период от 7 дни след втората доза има около 0,265 (95% ДИ: 0,255 - 0,275) допълнителни случая на миокардит на 10 000 при 12-29-годишни юноши и мъже, в сравнение с хора без експозиция. В друго проучване за период от 28 дни след втората доза има 0,56 (95% ДИ: 0,37 - 0,74) допълнителни случая на миокардит на 10 000 при 16 до 24-годишни юноши и мъже, в сравнение с хора без експозиция.

Ограничени данни показват, че рискът от миокардит и перикардит след ваксинация с Comirnaty при деца на възраст от 5 до 11 години изглежда по-нисък, отколкото при тези на възраст от 12 до 17 години.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V и да включат партидния номер, ако е наличен.

4.9 Предозиране

Има налични данни за предозиране при 52-ма участници, включени в клиничното изпитване, които поради грешка в разреждането са получили 58 микрограма Comirnaty. Ваксинираните не съобщават за повишена реактогенност или нежелани реакции.

В случай на предозиране се препоръчва проследяване на жизнените функции и възможно симптоматично лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: ваксини, други вирусни ваксини, АТС код: J07BX03

Механизъм на действие

Нуклеозидно модифицираната информационна РНК в Comirnaty е под формата на липидни наночастици, което позволява доставянето на нереплицираща се РНК в клетките гостоприемници, за да насочи преходната експресия на S антигена на SARS-CoV-2. иРНК кодира мембранно закотвен, пълноверижен S (spike) протеин с две точкови мутации в централната част на спиралата. Мутацията на тези две аминокиселини до пролин стабилизира S (spike) протеина в антигенно предпочитана префузионна структура. Ваксината предизвиква както производство на неутрализиращи антитела, така и клетъчен имунен отговор към S (spike) антигена, което може да допринесе за защита срещу COVID-19.

Ефикасност

Проучване 2 е многоцентрово, многонационално, рандомизирано, плацебо-контролирано, заслепено за наблюдателя проучване фаза 1/2/3 за установяване на дозата, селекция на кандидати за ваксина и ефикасност при участници на възраст 12 и повече години. Рандомизацията е стратифицирана по възраст: 12- до 15-годишна възраст, 16- до 55-годишна възраст, или на възраст 56 и повече години, с минимум 40% от участниците в групата ≥56 години. От проучването са изключени участници, които са имунокомпрометирани, и участници с предишна клинична или микробиологична диагноза за COVID-19. Включени са участници с вече съществуващо стабилно заболяване, определено като заболяване, което не налага значима промяна в терапията или хоспитализация поради влошаване на заболяването през 6-те седмици преди включването, като участници с известна стабилна инфекция с човешки имунодефицитен вирус (HIV), вируса на хепатит C (HCV) или вируса на хепатит B (HBV).

Ефикасност при участници на възраст 16 и повече години – след 2 дози

В частта фаза 2/3 на Проучване 2, на базата на натрупани данни до 14 ноември 2020 г., приблизително 44 000 участници са рандомизирани поравно и трябва да получат 2 дози иРНК ваксина срещу COVID-19 или плацебо. Анализът за ефикасност включва участници, на които втората ваксинация е направена в рамките на 19 до 42 дни след първата ваксинация. Повечето (93,1%) ваксинирани са получили втората доза 19 до 23 дни след Доза 1. Планирано е участниците да бъдат проследявани до 24 месеца след Доза 2 за оценка на безопасността и

ефикасността срещу COVID-19. В клиничното проучване от участниците се е изисквало да съблюдават интервал от минимум 14 дни преди и след приложението на противогрипна ваксина, за да получат или плацебо, или иРНК ваксина срещу COVID-19. В клиничното проучване от участниците се е изисквало да съблюдават интервал от минимум 60 дни преди или след като са им били приложени кръвни продукти/продукти от кръвна плазма или имуноглобулини в рамките на времето до завършване на проучването, за да получат или плацебо, или иРНК ваксина срещу COVID-19.

Популацията за анализ на първичната точка за ефикасност включва 36 621 участници на възраст 12 и повече години (18 242 в групата с иРНК ваксината срещу COVID-19 и 18 379 в групата с плацебо), без данни за предишна инфекция със SARS-CoV-2 до 7 дни след втората доза. Допълнително има 134 участници на възраст между 16 и 17 години (66 в групата с иРНК ваксината срещу COVID-19 и 68 в групата с плацебо) и 1 616 участници - на възраст 75 и повече години (804 в групата с иРНК ваксината срещу COVID-19 и 812 в групата с плацебо).

Към момента на първичния анализ за ефикасност участниците са проследявани за симптоми на COVID-19 в продължение на общо 2 214 човекогодини в групата с иРНК ваксината срещу COVID-19 и общо 2 222 човекогодини в групата с плацебо.

Няма клинично значими разлики в общата ефикасност на ваксината при участници с риск от тежка форма на COVID-19, включително тези с 1 или повече съпътстващи заболявания, които увеличават риска от тежка форма на COVID-19 (напр. астма, индекс на телесната маса (ИТМ) ≥30 kg/m^2, хронично белодробно заболяване, захарен диабет, хипертония).

Информацията относно ефикасността на ваксината е представена в Таблица 2.

Таблица 2: Ефикасност на ваксината – първа поява на COVID-19 от 7-мия ден след Доза 2, по възрастови подгрупи – участници без данни за инфекция преди 7-мия ден след Доза 2 – популация, оценима за ефикасност (7 дни)

Първа поява на COVID-19 от 7-мия ден след Доза 2 при участници без данни за предишна инфекция със SARS-CoV-2*			
Подгрупа	**иРНК ваксина срещу COVID-19 N[а] = 18 198 Случаи n1[б] Период на наблюдение[в] (n2[г])**	**Плацебо N[а] = 18 325 Случаи n1[б] Период на наблюдение[в] (n2[г])**	**Ефикасност на ваксината, % (95% ДИ)[д]**
Всички участници	8 2,214 (17 411)	162 2,222 (17 511)	95,0 (90,0; 97,9)
16 до 64 години	7 1,706 (13 549)	143 1,710 (13 618)	95,1 (89,6; 98,1)
на възраст 65 и повече години	1 0,508 (3 848)	19 0,511 (3 880)	94,7 (66,7; 99,9)
65 до 74 години	1 0,406 (3 074)	14 0,406 (3 095)	92,9 (53,1; 99,8)
на възраст 75 и повече години	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1; 100,0)

Забележка: Потвърдените случаи са определени чрез полимеразна верижна реакция с обратна транскриптаза (Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction, RT-PCR) и поне 1 симптом, съответстващ на COVID-19 [*Определение за случай: (поне 1 от) повишена температура, новопоявила се или засилена кашлица, новопоявил се или засилен задух, втрисане, новопоявила се или увеличена болка в мускулите, новопоявила се загуба на вкус или мирис, възпалено гърло, диария или повръщане.]

* В анализа са включени участници без серологични и вирусологични данни (преди 7-мия ден след последната доза) за минала инфекция със SARS-CoV-2 (т.е. отрицателни за антитела с N-свързване [серум] на Визита 1 и неоткрит SARS-CoV-2 с тест за амплификация на нуклеинова киселина (nucleic acid amplification tests, NAAT) [назална натривка] на Визити 1 и 2) и с отрицателен резултат от NAAT (назална натривка) при всяка непланирана визита преди 7-мия ден след Доза 2.

а. N = Брой участници в посочената група.

б. n1 = Брой участници, отговарящи на определението за крайната точка.

в. Общ период на наблюдение в хиляди (1 000) човекогодини за дадената крайна точка при всички участници във всяка рискова група по отношение на крайната точка. Времевият период за натрупване на случаи на COVID-19 е от 7-мия ден след Доза 2 до края на периода на наблюдение.

г. n2 = брой на участниците в риск по отношение на крайната точка.

д. Двустранният доверителен интервал (ДИ) за ефикасност на ваксината е получен на базата на метода на Clopper и Pearson, коригиран спрямо времето на наблюдение. ДИ не е коригиран за множествени анализи.

Ефикасността на иРНК ваксината срещу COVID-19 при превенцията на първа поява на COVID-19 от 7-мия ден след Доза 2, в сравнение с плацебо, е 94,6% (95% доверителен интервал от 89,6% до 97, 6%) при участници на 16 и повече години със или без доказателства за предишна инфекция със SARS-CoV-2.

Допълнително един подгрупов анализ на първичната крайна точка показва сходни оценки на точката за ефикасност в групите по пол, етническа принадлежност и участници със съпътстващи заболявания, свързани с висок риск от тежка форма на COVID-19.

Извършени са актуализирани анализи за ефикасност при наличието на допълнителни, потвърдени случаи на COVID-19, натрупали се по време на заслепеното плацебо-контролирано проследяване, обхващащо периода до 6 месеца след Доза 2 в популацията за ефикасност.

Актуализираната информация за ефикасността на ваксината е представена в Таблица 3.

Таблица 3: Ефикасност на ваксината – първа поява на COVID-19 от 7-мия ден след Доза 2, по възрастови подгрупи – участници без данни за предишна инфекция със SARS-CoV-2* преди 7-мия ден след Доза 2 – популация, оценима за ефикасност (7 дни), по време на плацебо-контролирания период на проследяване

Подгрупа	иРНК ваксина срещу COVID-19 N[а]=20 998 Случаи n1[б] Период на наблюдение[в] (n2[г])	Плацебо N[а]=21 096 Случаи n1[б] Период на наблюдение[в] (n2[г])	Ефикасност на ваксината, % (95% ДИ[д])
Всички участници[е]	77 6,247 (20 712)	850 6,003 (20 713)	91,3 (89,0; 93,2)
16 до 64 години	70 4,859 (15 519)	710 4,654 (15 515)	90,6 (87,9; 92,7)
на възраст 65 и повече години	7 1,233 (4 192)	124 1,202 (4 226)	94,5 (88,3; 97,8)
65 до 74 години	6 0,994 (3 350)	98 0,966 (3 379)	94,1 (86,6; 97,9)
на възраст 75 и повече години	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

Забележка: Потвърдените случаи са определени чрез полимеразна верижна реакция с обратна транскриптаза (Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction, RT-PCR) и поне 1 симптом, съответстващ на COVID-19 (симптомите включват: повишена температура; новопоявила се или засилила се кашлица; новопоявил се или засилил се задух; втрисане; новопоявила се или увеличила се болка в мускулите; новопоявила се загуба на вкус или мирис; възпалено гърло; диария; повръщане).

* В анализа са включени участници без данни за минала инфекция със SARS-CoV-2 (т.е. отрицателни за антитела с N-свързване [серум] на Визита 1 и неоткрит SARS-CoV-2 с NAAT [назална натривка] на Визити 1 и 2) и с отрицателен резултат от NAAT (назална натривка) при всяка непланирана визита преди 7-мия ден след Доза 2.

а. N = Брой участници в посочената група.

б. n1 = Брой участници, отговарящи на определението за крайната точка.

в. Общ период на наблюдение в хиляди (1 000) човекогодини за дадената крайна точка при всички участници във всяка рискова група по отношение на крайната точка. Времевият период за натрупване на случаи на COVID-19 е от 7-мия ден след Доза 2 до края на периода на наблюдение.

г. n2 = брой на участниците в риск по отношение на крайната точка.

д. Двустранният 95%-ен доверителен интервал (ДИ) за ефикасност на ваксината е получен на базата на метода на Clopper и Pearson, коригиран спрямо времето на наблюдение.

е. Включва потвърдени случаи при участници на възраст 12 до 15 години: 0 в групата с иРНК ваксината срещу COVID-19; 16 в групата с плацебо.

В актуализираните анализи за ефикасност, ефикасността на иРНК ваксината срещу COVID-19 при превенцията на поява на COVID-19 от 7-мия след Доза 2 в сравнение с плацебо е 91,1% (95% ДИ от 88,8% до 93,0%) при участниците в популацията, оценима за ефикасност, със или без данни за предишна инфекция със SARS-CoV-2.

Допълнително актуализираните анализи за ефикасност по подгрупи показват сходни точкови оценки за ефикасност в групите по пол, етническа принадлежност, географско положение и при участниците със съпътстващи заболявания и затлъстяване, свързани с висок риск от тежка форма на COVID-19.

Ефикасност срещу тежка форма на COVID-19

Актуализиран анализ на вторичните крайни точки за ефикасност подкрепя ползата от иРНК ваксината срещу COVID-19. Ваксината предотвратява тежка форма на COVID-19.

От 13 март 2021 г. ефикасността на ваксината срещу тежка форма на COVID-19 е представена само за участници със или без предишна инфекция със SARS-CoV-2 (Таблица 4), тъй като броят на случаите на COVID-19 при участници без предишна инфекция със SARS-CoV-2 е същият като този при участници със или без предишна инфекция със SARS-CoV-2 и в двете групи – на иРНК ваксината срещу COVID-19 и на плацебо.

Таблица 4: Ефикасност на ваксината – първа поява на тежка форма на COVID-19 при участници със или без предишна инфекция със SARS-CoV-2 на базата на определението на Агенцията за контрол на храните и лекарствата (Food and Drug Administration, FDA)* след Доза 1 или от 7-мия ден след Доза 2 в периода на проследяване на плацебо-контролираното проучване

	иРНК ваксина срещу COVID-19 Случаи n1[а] Период на наблюдение (n2[б])	**Плацебо Случаи n1[а] Период на наблюдение (n2[б])**	**Ефикасност на ваксината, % (95% ДИ[в])**
След Доза 1[г]	1 8,439[д] (22 505)	30 8,288[д] (22 435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 дни след Доза 2[е]	1 6,522[ж] (21 649)	21 6,404[ж] (21 730)	95,3 (70,9; 99,9)

Забележка: Потвърдените случаи са определени чрез полимеразна верижна реакция с обратна транскриптаза (Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction, RT-PCR) и поне 1 симптом,

съответстващ на COVID-19 (симптомите включват: повишена температура; новопоявила се или засилила се кашлица; новопоявил се или засилил се задух; втрисане; новопоявила се или увеличила се болка в мускулите; новопоявила се загуба на вкус или мирис; възпалено гърло; диария; повръщане).
* Тежка форма на COVID-19, както е определено от FDA, е потвърден COVID-19 и наличие на най-малко 1 от следните:

- Клинични признаци в покой, показателни за тежко системно заболяване (дихателна честота ≥30 вдишвания в минута, сърдечна честота ≥125 удара в минута, кислородна сатурация ≤93% на стаен въздух на морското равнище или съотношение на артериалното парциално налягане на кислорода към фракцията вдишан кислород <300 mm Hg);
- Дихателна недостатъчност [определена като нужда от подаване на кислород с висок поток, неинвазивна вентилация, механична вентилация или екстракорпорална мембранна оксигенация (extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)];
- Данни за шоково състояние (систолично кръвно налягане < 90 mm Hg, диастолично кръвно налягане < 60 mm Hg или нужда от вазопресори);
- Значима остра бъбречна, чернодробна или неврологична дисфункция;
- Приемане в отделение за интензивни грижи;
- Смърт.

а. n1 = Брой участници, отговарящи на определението за крайната точка.
б. n2 = Брой на участниците в риск по отношение на крайната точка.
в. Двустранният доверителен интервал (ДИ) за ефикасността на ваксината е получен на базата на метода на Clopper и Pearson, коригиран спрямо времето на наблюдение.
г. Ефикасност, оценена на базата на цялата налична (модифицирана intent-to-treat) популация от участници, получили Доза 1, за оценка на ефикасността, която включва всички рандомизирани участници, получили най-малкото 1 доза от изпитваната интервенция.
д. Общ период на наблюдение в хиляди (1 000) човекогодини за дадената крайна точка при всички участници във всяка рискова група по отношение на крайната точка. Времевият период за натрупване на случаи на COVID-19 е от Доза 1 до края на периода на наблюдение.
е Ефикасност, оценена на базата на популацията, оценима за ефикасност (на 7-мия ден), която включва всички подходящи рандомизирани участници, получили всички дози от изпитваната интервенция, както са рандомизирани в предварително определения прозорец, без други съществени отклонения от протокола, както е определено от клиницист.
ж. Общ период на наблюдение в хиляди (1 000) човекогодини за дадената крайна точка при всички участници във всяка рискова група по отношение на крайната точка. Времевият период за натрупване на случаи на COVID-19 е от 7-мия ден след Доза 2 до края на периода на наблюдение.

Ефикасност и имуногенност при юноши на възраст 12 до 15 години – след 2 дози

При първоначален анализ на Проучване 2 при юноши на възраст 12 до 15 години (с медиана на продължителността на проследяване >2 месеца след Доза 2) без данни за предишна инфекция, няма случаи при 1 005 участници, получили ваксината, и има 16 случая при 978 участници, получили плацебо. Точковата оценка за ефикасност е 100% (95% доверителен интервал 75,3; 100,0). При участници със или без данни за предишна инфекция има 0 случая при 1 119-те участници, получили ваксината, и 18 случая при 1 110-те участници, получили плацебо. Това също показва, че точковата оценка за ефикасност е 100% (95% доверителен интервал 78,1; 100,0).

Актуализирани анализи за ефикасност са направени при допълнително потвърдени случаи на COVID-19, възникнали до 6 месеца след Доза 2 по време на заслепеното плацебо-контролирано проследяване в популацията за ефикасност.

В актуализирания анализ за ефикасност на Проучване 2 при юноши на възраст 12 до 15 години, без данни за предишна инфекция, случаи на заболяване не са наблюдавани при 1 057 участници, получили ваксината, а при 1 030 получили плацебо има 28 случая. Точковата оценка за ефикасност е 100% (95% доверителен интервал 86,8; 100,0). При участници със или без данни за предишна инфекция има 0 случая при 1 119 получили ваксината, а при 1 109 участници, получили плацебо има 30 случая. Това също показва, че точковата оценка за ефикасност е 100% (95% доверителен интервал 87,5, 100,0).

В Проучване 2 е проведен анализ на титрите на неутрализиращите антитела срещу SARS-CoV-2 1 месец след Доза 2 при избрана на случаен принцип подгрупа участници без

серологични или вирусологични данни за минала инфекция със SARS-CoV-2 до 1 месец след Доза 2, сравняващ отговора при юноши на възраст 12 до 15 години (n = 190) с този при участници на възраст 16 до 25 години (n = 170).

Съотношението на средно геометричните титри (geometric mean titres, GMT) при възрастовата група 12 до 15 години спрямо възрастовата група 16 до 25 години е 1,76, с 2-странен 95% ДИ 1,47 до 2,10. Следователно е достигнат критерият за не по-малка ефикасност, който е съотношение 1,5 , тъй като долната граница на 2-странния 95% ДИ за средно геометричното съотношение (geometric mean ratio, GMR) е >0,67.

Имуногенност при участници на възраст 18 и повече години – след бустер доза

Ефективността на една бустер доза Comirnaty се базира на оценка на титрите на неутрализиращите антитела срещу SARS-CoV-2, намаляващи вирусната активност с 50% (NT50) (USA_WA1/2020) в Проучване 2. В това проучване бустер дозата е приложена 5 до 8 месеца (медиана 7 месеца) след втората доза. В Проучване 2, анализите на NT50 1 месец след бустер дозата, сравнявани с тези 1 месец след първичната серия, при лица на възраст 18 до 55 години без серологични или вирусологични данни за минала инфекция със SARS-CoV-2 до 1 месец след бустер ваксинация показват не по-малка ефикасност по отношение както на средно геометричното съотношение (GMR), така и на разликата в степента на серологичен отговор. Серологичният отговор при един участник се определя като постигане на ≥4 пъти повишение на NT50 от изходно ниво (преди първичната серия). Тези анализи са обобщени в Таблица 5.

Таблица 5: Тест за неутрализация на SARS-CoV-2 - NT50 (титър)[†] (SARS-CoV-2 USA_WA1/2020) – сравнение на GMR и серологичния отговор 1 месец след бустер доза спрямо 1 месец след първична серия – участници на възраст 18 до 55 години без данни за инфекция до 1 месец след бустер доза* – популация, оценима за имуногенност на бустер доза[±]

Анализ	**n**	**1 месец след бустер доза (95% ДИ)**	**1 месец след първична серия (95% ДИ)**	**1 месец след бустер доза/- 1 месец след първична серия (97,5% ДИ)**	**Постигната цел за не по-малка ефикасност (Д/Н)**
Средно геометричен титър на неутрализиращите антитела, намаляващ вирусната активност с 50% (GMT[б])	212[а]	2466,0[б] (2202,6; 2760,8)	750,6[б] (656,2; 858,6)	3,29[в] (2,77; 3,90)	Д[г]
Степен на серологичен отговор (%) при титър на неутрализиращите антитела, намаляващ вирусната активност с 50%[†]	200[д]	199[е] 99,5% (97,2%; 100,0%)	196[е] 98,0% (95,0%; 99,5%)	1,5%[ж] (-0,7%; 3,7%[з])	Д[и]

Съкращения: ДИ = доверителен интервал; GMR = средно геометрично съотношение; GMT = средно геометричен титър; LLOQ = долна граница на количествено определяне; N-свързващ = свързващ нуклеопротеина на SARS-CoV-2; NAAT = тест за амплификация на нуклеинови киселини; NT50 = титър на неутрализиращите антитела, намаляващ вирусната активност с 50%; SARS-CoV-2 = тежък остър

респираторен синдром коронавирус 2; Д/Н = да/не.

† SARS-CoV-2 NT50 е определен с помощта на тест за микронеутрализация на SARS-CoV-2 mNeonGreen вирус. При анализа се използва флуоресцентен репортер вирус, получен от щама USA_WA1/2020, и вирусната неутрализация се отчита във Vero клетъчни монослоеве. NT50 на пробите се определя като реципрочното серумно разреждане, при което 50% от вируса се неутрализира.

* В анализа са включени участници без серологични или вирусологични данни (до 1 месец след бустер доза Comirnaty) за минала инфекция със SARS-CoV-2 (т.е. отрицателни за N-свързващи антитела [серум] и неоткрит SARS-CoV-2 с NAAT [назална натривка]) и с отрицателен резултат от NAAT (назална натривка) при всяка непланирана визита до 1 месец след бустер доза.

± Всички подходящи участници, получили 2 дози Comirnaty, както са рандомизирани първоначално, с приложена Доза 2 в рамките на предварително определения прозорец (в рамките на 19 до 42 дни след Доза 1), получили бустер доза Comirnaty, с поне 1 валиден и определен резултат за имуногенност след бустер доза при вземане на кръв в рамките на подходящ прозорец (в рамките на 28 до 42 дни след бустер дозата) и без други съществени отклонения от протокола, както е определено от клиницист.

а. n = брой участници с валидни и ясни резултати от теста и в двете времеви точки за вземане на проба в рамките на опредения прозорец

б. GMT и 2-страните 95% ДИ са изчислени чрез степенуване на средната логаритмична стойност на титрите и съответните ДИ (на базата на разпределението на Student t). Резултатите от анализа под LLOQ са зададени като 0,5 × LLOQ.

в. GMR и 2-странните 97,5% ДИ са изчислени чрез степенуване на средната разлика в логаритмичните стойности от анализа и съответните ДИ (на базата на разпределението на Student t).

г. Не по-малка ефикасност е декларирана, ако долната граница на 2-странния 97,5% ДИ за GMR е >0,67 и точковата оценка за GMR е ≥0,80.

д. n = брой участници с валидни и ясни резултати от теста за посочения анализ на изходно ниво, 1 месец след Доза 2 и 1 месец след бустер дозата в рамките на опредения прозорец. Тези стойности са знаменатели при процентните изчисления.

е. брой участници със серологичен отговор за дадения анализ при дадената доза/времева точка за вземане на проба. Точен 2-странен ДИ, базиран на метода на Clopper и Pearson.

ж. Разлика в съотношенията, изразени като процент (1 месец след бустер доза – 1 месец след Доза 2).

з. Коригиран 2-странен ДИ на Wald за разликата в съотношенията, изразена като процент.

и. Не по-малка ефикасност е декларирана, ако долната граница на 2-странния 97,5% ДИ за процентната разлика е >-10%.

Относителна ефикасност на ваксината при участници на възраст 16 и повече години – след бустер доза

В един междинен анализ за ефикасност от Проучване 4, плацебо-контролирано проучване с приложение на бустер доза, проведено при приблизително 10 000 участници на възраст 16 и повече години, набрани от Проучване 2, са оценени данни за потвърдени случаи на COVID-19, натрупани най-рано от 7-мия ден след бустер ваксинацията до датата на заключване на данните 5 октомври 2021 г., това се явява период на проследяване след бустер доза с медиана 2,5 месеца. Бустер дозата е приложена 5 до 13 месеца (медиана 11 месеца) след втората доза. Оценена е ефикасността на ваксината в групата с бустер доза Comirnaty след първичната серия в сравнение с групата с плацебо вместо бустер доза, получила само първичната серия.

Информацията за относителната ефикасност на ваксината при участници на възраст 16 и повече години без данни за предишна инфекция със SARS-CoV-2 е представена в Таблица 6. Относителната ефикасност на ваксината при участници със и без данни за предишна инфекция със SARS-CoV-2 е 94,6% (95% доверителен интервал 88,5% до 97,9%), подобно на тази, наблюдавана при участници без данни за предишна инфекция. Броят на първичните случаи на COVID-19, наблюдавани от 7-мия ден след бустер ваксинацията, е 7 в групата с Comirnaty и 124 в групата с плацебо.

Таблица 6: Ефикасност на ваксината – първа поява на COVID-19 от 7-мия ден след бустер ваксинация – участници на възраст 16 и повече години без данни за инфекция – популация, оценима за ефикасност

Първа поява на COVID-19 от 7-мия ден след бустер доза при участници без данни за предишна инфекция със SARS-CoV-2*			
	Comirnaty **N[а]=4 695** **Случаи** **n1[б]** **Време на наблюдение[в]** **(n2[г])**	**Плацебо** **N[а]=4 671** **Случаи** **n1[б]** **Време на наблюдение[в]** **(n2[г])**	**Относителна ефикасност на ваксината[д] %** **(95% ДИ[е])**
Първа поява на COVID-19 от 7-мия ден след бустер ваксинация	6 0,823 (4 659)	123 0,792 (4 614)	95,3 (89,5; 98,3)

Забележка: Потвърдените случаи са определени чрез полимеразна верижна реакция с обратна транскриптаза (Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction, RT-PCR) и поне 1 симптом, съответстващ на COVID-19 (симптомите включват: повишена температура; новопоявила се или засилила се кашлица; новопоявил се или засилил се задух; втрисане; новопоявила се или увеличила се болка в мускулите; новопоявила се загуба на вкус или мирис; възпалено гърло; диария; повръщане).

* В анализа са включени участници без серологични и вирусологични данни (преди 7-мия ден след бустер ваксинацията) за минала инфекция със SARS-CoV-2 (т.е. отрицателни за антитела с N-свързване [серум] на Визита 1 и неоткрит SARS-CoV-2 с NAAT [назална натривка] на Визита 1 и с отрицателен резултат от NAAT [назална натривка] при всяка непланирана визита преди 7-мия ден след бустер ваксинацията).

а. N = Брой участници в посочената група.

б. n1 = Брой участници, отговарящи на определението за крайната точка.

в. Общ период на наблюдение в хиляди (1 000) човекогодини за дадената крайна точка при всички участници във всяка рискова група по отношение на крайната точка. Времевият период за натрупване на случаи на COVID-19 е от 7-мия ден след бустер ваксинацията до края на периода на наблюдение.

г. n2 = брой на участниците в риск по отношение на крайната точка.

д. Относителна ефикасност на ваксината в групата с бустер доза Comirnaty в сравнение с плацебо групата (без бустер доза).

е. Двустранният доверителен интервал (ДИ) за относителна ефикасност на ваксината е получен на базата на метода на Clopper и Pearson, коригиран за времето на наблюдение.

Имуногенност на бустер доза след първична ваксинация с друга разрешена за употреба ваксина срещу COVID-19

Изводите по отношение на ефективността на бустер доза Comirnaty (30 µg) при лица, завършили първична ваксинация с друга разрешена за употреба ваксина срещу COVID-19 (хетероложна бустер доза), се основават на данните за имуногенност, получени от независимо открито клинично проучване фаза 1/2 на Националните здравни институти (National Institutes of Health, NIH) (NCT04889209), проведено в Съединените щати. В това проучване възрастни (диапазон 19 до 80 години), които са завършили първична ваксинация със серия от 2 дози Moderna 100 µg (N = 51, средна възраст 54±17), единична доза Janssen (N = 53, средна възраст 48±14) или серия от 2 дози Comirnaty 30 µg (N = 50, средна възраст 50±18) най-малко 12 седмици преди включването им в проучването и в анамнезата на които не се съобщава за инфекция със SARS-CoV-2, са получили бустер доза Comirnaty (30 µg). Бустер ваксинацията с Comirnaty индуцира увеличаване на GMR на титрите на неутрализиращите антитела 36, 12 и 20 пъти съответно след първичните дози Janssen, Moderna, и Comirnaty.

Хетероложна бустер ваксинация с Comirnaty е оценена също и в проучването CoV-BOOST (EudraCT 2021-002175-19), многоцентрово, рандомизирано, контролирано проучване фаза 2 на бустер ваксинация с трета доза срещу COVID-19, в което 107 възрастни участници (с медиана на възрастта 71 години, интерквартилен диапазон 54 до 77 години) са рандомизирани най-малко 70 дни след 2 дози ваксина срещу COVID-19 на AstraZeneca. След първичната серия с ваксина срещу COVID-19 на AstraZeneca, псевдовирус (див тип), промяната в GMR на NT50-

титрите на неутрализиращите антитела се увеличава 21,6 пъти с прилагането на хетероложна бустер доза Comirnaty (n = 95).

Имуногенност при участници на възраст> 55 години – след бустер доза (четвърта доза) Comirnaty (30 µg)

При междинен анализ на подгрупа от Проучване 4 (Подпроучване E) 305 участници на възраст > 55 години, завършили серия от 3 дози Comirnaty, са получили Comirnaty (30 µg) като бустер доза (четвърта доза) 5 до 12 месеца след Доза 3. За данните от подгрупата за имуногенност вижте Таблица 7.

Имуногенност при участници на възраст 18 до ≤ 55 години – след бустер доза (четвърта доза) Comirnaty (30 µ)

В Подпроучване D [подгрупа от Проучване 2 (Фаза 3) и Проучване 4 (Фаза 3)] 325 участници на възраст 18 до ≤ 55 години, завършили серия от 3 дози Comirnaty, са получили Comirnaty (30 µg) като бустер доза (четвърта доза) 90 до 180 дни след Доза 3. За данните от подгрупата за имуногенност вижте Таблица 7.

Таблица 7. Обобщени данни за имуногенност от участници в Подпроучване D на проучване C4591031 (пълна разширена група на кохорта 2) и Подпроучване E (подгрупа за имуногенност на разширената кохорта), получили Comirnaty 30 µg като бустер (четвърта доза) – участници без данни за инфекция до 1 месец след бустер доза – популация, оценима за имуногенност

	Доза/ времева точка за вземане на проба[а]	**Подпроучване D (възраст 18 до < 55 години) Comirnaty 30 µg**		**Подпроучване E (възраст > 55 години) Comirnaty 30 µg**	
GMT		**N[б]**	**GMT (95% ДИ[г])**	**N[б]**	**GMT (95% ДИ[г])**
Тест за неутрализация на SARS-CoV-2 – Omicron BA.1 – NT50 (титър)	1/преди ваксинацията	226	315,0 (269,0; 368,9)	167	67,5 (52,9; 86,3)
	1/1 месец	228	1063,2 (935,8; 1207,9)	163	455,8 (365,9; 567,6)
Тест за неутрализация на SARS-CoV-2 – референтен щам – NT50 (титър)	1/преди ваксинацията	226	3999,0 (3529,5; 4531,0)	179	1389,1 (1142,1; 1689,5)
	1/1 месец	227	12009,9 (10744,3; 13424,6)	182	5998,1 (5223,6; 6887,4)
Степен на серологичен отговор на 1-вия месец след Доза 4		**N[в]**	**n[д] (%) (95% ДИ[е])**	**N[в]**	**n[д] (%) (95% ДИ[е])**
Тест за неутрализация на SARS-CoV-2 – Omicron BA.1 – NT50 (титър)	1/1 месец	226	91 (40,3%) (33,8; 47,0)	149	85 (57,0%) (48,7; 65,1)
Тест за неутрализация на SARS-CoV-2 – референтен щам – NT50 (титър)	1/1 месец	225	76 (33,8%) (27,6; 40,4)	179	88 (49,2%) (41,6; 56,7)

Съкращения: ДИ = доверителен интервал; GMFR = средно геометрично кратно увеличение; GMT = средно геометричен титър; LLOQ = долна граница на количествено определяне; N-свързване = свързване с нуклеопротеина на SARS-CoV-2; NAAT = тест за амплификация на нуклеинови киселини; NT50 = титър на неутрализиращите антитела, намаляващ вирусната активност с 50%; SARS-CoV-2 = тежък остър респираторен синдром коронавирус 2.
Забележка: Медианата на времето от Доза 3 до Доза 4 на Comirnaty 30 µg е 4,0 месеца в Кохорта 2 на Подпроучване D и 6,3 месеца в разширената кохорта на Подпроучване E.
Забележка: Пълна разширена група в Подпроучване D = Кохорта 2 с изключение на контролната група; Подгрупа за имуногенност в Подпроучване E = произволна извадка от 230 участници от групите ваксинирани, избрани от разширената кохорта.
Забележка: В анализа са включени участници без серологични или вирусологични данни (преди вземането на кръвна проба на 1-вия месец след ваксинацията в проучването) за минала инфекция със SARS-CoV-2 (т.е. отрицателни за антитела с N-свързване [серум] на визитите за ваксинация в проучването и 1 месец след ваксинацията в проучването, с отрицателен резултат от NAAT (назална натривка) на визитата за ваксинация в проучването и на всяка непланирана визита преди вземането на кръвна проба на 1-вия месец след ваксинацията в проучването), както и без анамнеза за COVID-19.
Забележка: Серологичният отговор се дефинира като постигане ≥4 пъти повишение от изходно ниво (преди ваксинацията в проучването). Ако стойността при измерването на изходното ниво е под LLOQ, стойности ≥ 4 × LLOQ след ваксинацията се считат за серологичен отговор.

а. Определено по протокол време за вземане на кръвни проби.
б. N = брой участници с валидни и ясни резултати от теста за посочения анализ в дадената времева точка за вземане на проба.
в. N = брой участници с валидни и ясни резултати от теста за посочения анализ както във времевата точка преди ваксинацията, така и в дадената времева точка за вземане на проба.
г. GMT и 2-странните 95% ДИ са изчислени чрез степенуване на средната логаритмична стойност на титрите и съответните ДИ (на базата на разпределението на Student t). Резултатите от анализа под LLOQ са зададени като 0,5 × LLOQ.
д. n = брой участници със серологичен отговор за дадения анализ при дадената времева точка за вземане на проба.
е. Точен 2-странен ДИ, базиран на метода на Clopper и Pearson.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Comirnaty в педиатричната популация при превенция на COVID-19 (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Неприложимо.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните проучвания за токсичност при многократно прилагане, репродуктивна токсичност и токсичност за развитието.

Обща токсичност

Плъхове, на които Comirnaty е прилагана интрамускулно (получаващи 3 пълни дози за хора веднъж седмично, генериращи относително високи нива при плъхове поради различията в телесното тегло), показват малък оток и еритем на мястото на инжектиране и увеличаване на белите кръвни клетки (включително базофили и еозинофили), съответстващи на възпалителен отговор, както и вакуолизация на порталните хепатоцити без данни за чернодробно увреждане. Всички ефекти са били обратими.

Генотоксичност/канцерогенност

Не са провеждани проучвания нито за генотоксичност, нито за канцерогенност. Не се очаква компонентите на ваксината (липиди и иРНК) да имат генотоксичен потенциал.

Репродуктивна токсичност

Репродуктивната токсичност и токсичността за развитието са изследвани при плъхове в комбинирано проучване на фертилитета и токсичността за развитието, при което Comirnaty е прилаган интрамускулно на женски плъхове преди чифтосване и по време на гестация (получаващи 4 пълни дози за хора, генериращи относително високи нива при плъхове поради различията в телесното тегло, в периода между ден 21 преди чифтосването и гестационен ден 20). Отговори с поява на неутрализиращи антитела срещу SARS-CoV-2 има при животните майки от периода преди чифтосването до края на проучването в постнатален ден 21, както и при фетусите и поколението. Няма свързани с ваксината ефекти върху фертилитета, бременността или ембриофеталното развитие или развитието на поколението. Липсват данни за Comirnaty относно преминаването на ваксината през плацентата или екскрецията в млякото.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

((4-хидроксибутил)азанедиил)бис(хексан-6,1-диил)бис(2-хексилдеканоат) (ALC-0315)
2-[(полиетиленгликол)-2000]-N,N-дитетрадецилацетамид (ALC-0159)
1,2-дистеароил-sn-глицеро-3-фосфохолин (DSPC)
Холестерол
Трометамол
Трометамолов хидрохлорид
Захароза
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон

Замразен флакон

12 месеца, когато се съхранява при -90°C до -60°C.

Ваксината се получава замразена при -90°C до -60°C. След получаване замразената ваксина може да се съхранява или при -90°C до -60°C, или при 2ºC до 8ºC.

Когато се съхраняват замразени при -90°C до -60°C, опаковките с 10 флакона ваксина могат да се размразят при 2°C до 8°C за 6 часа, а единични флакони могат да се размразят при стайна температура (до 30°C) за 30 минути.

Размразен флакон

10 седмици съхранение и транспортиране при 2°C до 8°C в рамките на 12-месечния срок на годност.

- След преместване на ваксината за съхранение при 2°C до 8°C върху картонената опаковка трябва да се запише новият срок на годност и ваксината трябва да се използва или да се изхвърли съобразно този срок. Първоначалният срок на годност трябва да се задраска.
- Ако ваксината е получена при 2°C до 8°C, тя трябва да се съхранява при 2°C до 8°C. Срокът на годност върху картонената опаковка трябва да е бил коригиран, за да отразява срока на годност при съхранение в хладилник и първоначалният срок на годност трябва да е бил задраскан.

Преди употреба неотворените флакони могат да се съхраняват до 12 часа при температура между 8°C и 30°C.

С размразените флакони може да се работи в условия на стайна светлина.

След размразяване ваксината не трябва да се замразява отново.

Работа при температурни отклонения при съхранение в хладилник

- Данните за стабилност показват, че неотвореният флакон е стабилен до 10 седмици, когато се съхранява при температура от -2°C до 2°C, в рамките на 10-седмичния период на съхранение между 2°C и 8°C.
- Данните за стабилност показват, че флаконът може да се съхранява до 24 часа при температура 8°C до 30°C, включително до 12 часа след първото пробиване на запушалката на флакона.

Тази информация е предназначена да упъти медицинските специалисти само в случай на временно температурно отклонение.

Отворен флакон

Доказана е химична и физична стабилност по време на употреба за 12 часа при 2ºC до 30ºC, което включва до 6 часа време за транспортиране. От микробиологична гледна точка, освен ако начинът на отваряне изключва рискове от микробна контаминация, продуктът трябва да се използва веднага. Ако не се използва веднага, времето и условията на съхранение по време на употреба са отговорност на потребителя.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява във фризер при -90°C до -60°C.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.
По време на съхранение сведете до минимум излагането на стайна светлина и избягвайте излагане на пряка слънчева светлина и ултравиолетова светлина.

За условията на съхранение след размразяване и първоначално отваряне вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

2,25 ml дисперсия в прозрачен многодозов флакон (стъкло тип I) 2 ml със запушалка (синтетична бромобутилова гума), с алуминиева обкатка и отчупващо се сиво пластмасово капаче. Всеки флакон съдържа 6 дози, вижте точка 6.6.

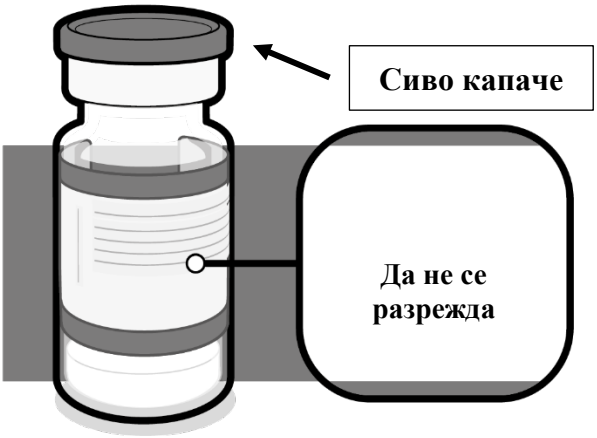
Видове опаковки: 10 флакона или 195 флакона

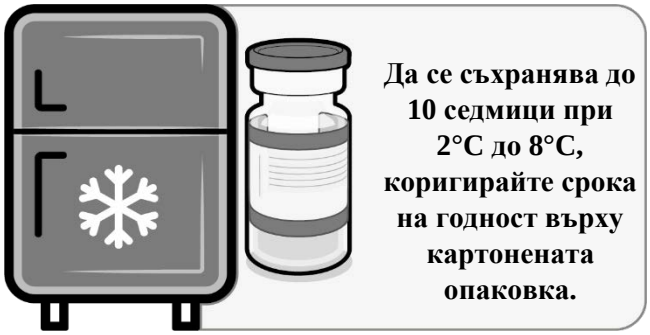
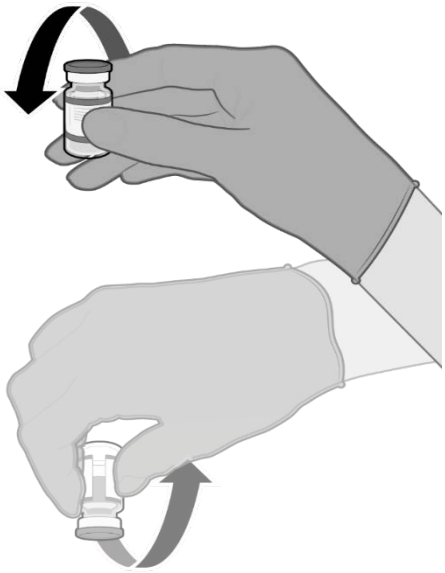
Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

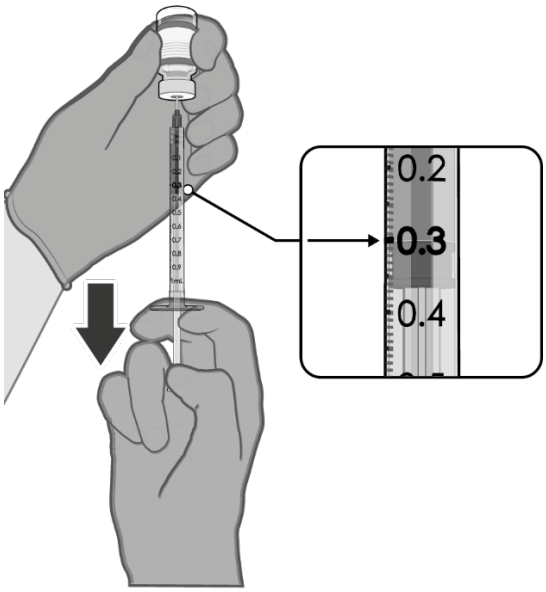
6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Указания за работа

Comirnaty трябва да се приготви от медицински специалист, като се използва асептична техника, за да се гарантира стерилността на приготвената дисперсия.

ПРОВЕРКА НА ФЛАКОНА COMIRNATY 30 МИКРОГРАМА/ДОЗА ИНЖЕКЦИОННА ДИСПЕРСИЯ (ЛИЦА НА 12 И ПОВЕЧЕ ГОДИНИ)	
	• Проверете дали флаконът е със сиво пластмасово капаче и сив контур, ограждащ етикета, и дали името на продукта е Comirnaty 30 микрограма/доза инжекционна дисперсия. • Ако флаконът е със сиво пластмасово капаче и сив контур, ограждащ етикета, и името на продукта е Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 микрограма)/доза инжекционна дисперсия или Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 микрограма)/доза инжекционна дисперсия, моля, направете справка с кратката характеристика на продукта за тази форма. • Ако флаконът е с лилаво пластмасово капаче, моля, направете справка с кратката характеристика на продукта за Comirnaty 30 микрограма/доза концентрат за инжекционна дисперсия. • Ако флаконът е с оранжево пластмасово капаче, моля, направете справка с кратката характеристика на продукта за Comirnaty 10 микрограма/доза концентрат за инжекционна дисперсия или Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 микрограма)/доза концентрат за инжекционна дисперсия. • Ако флаконът е с кафяво-червеникаво пластмасово капаче, моля, направете справка с кратката характеристика на продукта за Comirnaty 3 микрограма/доза концентрат за инжекционна дисперсия.
ПРЕДИ УПОТРЕБА НА COMIRNATY 30 МИКРОГРАМА/ДОЗА ИНЖЕКЦИОННА ДИСПЕРСИЯ (ЛИЦА НА 12 И ПОВЕЧЕ ГОДИНИ)	

	• Ако многодозовият флакон се съхранява замразен, той трябва да се размрази преди употреба. Замразените флакони трябва да се пренесат в среда с температура 2°C до 8°C, за да се размразят; размразяването на една опаковка с 10 флакона може да отнеме 6 часа. Уверете се, че флаконите са напълно размразени преди употреба. • След преместване на флаконите за съхранение при 2°C до 8°C, коригирайте срока на годност върху картонената опаковка. • Неотворените флакони могат да се съхраняват до 10 седмици при 2°C до 8°C, без да се превишава отпечатаният срок на годност (Годен до:). • Възможен е друг вариант, при който единични замразени флакони може да се размразят за 30 минути при температура до 30°C. • Преди употреба неотворенят флакон може да се съхранява до 12 часа при температура до 30°C. С размразените флакони може да се работи в условия на стайна светлина.
 **Внимателно 10 пъти**	• Внимателно размесете, като обърнете флаконите 10 пъти. Не разклащайте. • Преди размесване размразената дисперсия може да съдържа бели до почти бели непрозрачни аморфни частици. • След размесване ваксината трябва да представлява бяла до почти бяла дисперсия без видими частици. Не използвайте ваксината при наличие на частици или промяна в цвета.

ПРИГОТВЯНЕ НА ИНДИВИДУАЛНИ ДОЗИ 0,3 ml COMIRNATY 30 МИКРОГРАМА/ДОЗА ИНЖЕКЦИОННА ДИСПЕРСИЯ (ЛИЦА НА 12 И ПОВЕЧЕ ГОДИНИ)	
 **0,3 ml ваксина**	• Като използвате асептична техника, почистете запушалката на флакона с тампон за еднократна употреба, напоен с антисептичен разтвор. • Изтеглете 0,3 ml Comirnaty Трябва да се използват спринцовки и/или игли с малък мъртъв (неизползваем) обем, за да се изтеглят 6 дози от един флакон. Комбинацията от спринцовка и игла с малък мъртъв обем трябва да има мъртъв обем не по-голям от 35 микролитра. Ако се използват стандартни спринцовки и игли, може да няма достатъчен обем за изтегляне на шест дози от един флакон. • Всяка доза трябва да съдържа 0,3 ml ваксина • Ако количеството на останалата във флакона ваксина не може да достави една цяла доза от 0,3 ml, изхвърлете флакона и излишния обем • Запишете съответните дата/час върху флакона. Изхвърлете неизползваната ваксина 12 часа след първото пробиване на запушалката на флакона.

<u>Изхвърляне</u>

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Германия
тел.: +49 6131 9084-0
факс: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 21 декември 2020 г.
Дата на последно подновяване: 10 октомври 2022 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата http://www.ema.europa.eu.

▼Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Comirnaty 10 микрограма/доза концентрат за инжекционна дисперсия
иРНК ваксина срещу COVID-19 (нуклеозидно модифицирана)
COVID-19 mRNA Vaccine (nucleoside modified)

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Това е многодозов флакон с оранжево капаче и съдържанието му трябва да се разреди преди употреба.

Един флакон (1,3 ml) съдържа 10 дози по 0,2 ml след разреждане, вижте точки 4.2 и 6.6.

Една доза (0,2 ml) съдържа 10 микрограма тозинамеран (tozinameran), иРНК ваксина срещу COVID-19 (включена в липидни наночастици).

Тозинамеран е едноверижна, 5'-кепирана информационна РНК (иРНК), произведена с използване на безклетъчна *in vitro* транскрипция от съответните ДНК-матрици, кодиращи вирусния S (spike) протеин на SARS-CoV-2.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инжекционна дисперсия (стерилен концентрат)
Ваксината представлява бяла до почти бяла замразена дисперсия (pH: 6,9 – 7,9).

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Comirnaty 10 микрограма/доза концентрат за инжекционна дисперсия е показана за активна имунизация за превенция на заболяването COVID-19, причинено от SARS-CoV-2, на деца на възраст 5 до 11 години.

Употребата на тази ваксина трябва да е в съответствие с официалните препоръки.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Курс на първична ваксинация

Деца на възраст 5 до 11 години (т.е. на възраст 5 до под 12 години)
Comirnaty 10 микрограма/доза се прилага интрамускулно след разреждане като първичен курс от 2 дози (по 0,2 ml всяка). Препоръчва се втората доза да се приложи 3 седмици след първата доза (вж. точки 4.4 и 5.1).

Тежко имунокомпрометирани лица на възраст 5 и повече години
На лица, които са тежко имунокомпрометирани, трета доза от първичния курс може да се приложи интрамускулно най-малко 28 дни след втората доза (вж. точка 4.4).

Ако едно дете навърши 12 години в интервала между приложението на дозите от курса на първична ваксинация, това дете трябва да завърши серията на същото дозово ниво от 10 микрограма.

Бустер доза

Бустер дозата при деца на възраст от 5 до 11 години
Бустер доза Comirnaty 10 микрограма може да се прилага интрамускулно най-малко 6 месеца след първичния курс при деца на възраст от 5 до 11 години.

Взаимозаменяемост

Взаимозаменяемостта на Comirnaty с ваксини срещу COVID-19 от други производители за завършване на първичния курс не е установена. Лица, на които е приложена доза Comirnaty, трябва да продължат с Comirnaty, за да завършат първичния курс.

Педиатрична популация

Предлага се педиатрична лекарствена форма за кърмачета и деца на възраст 6 месеца до 4 години. За подробна информация, моля вижте кратката характеристика на продукта за Comirnaty 3 микрограма/доза концентрат за инжекционна дисперсия.

Безопасността и ефикасността на Comirnaty при кърмачета на възраст под 6 месеца не са установени.

Начин на приложение

Comirnaty 10 микрограма/доза концентрат за инжекционна дисперсия трябва да се прилага интрамускулно след разреждане (вж. точка 6.6).

След разреждане флаконите Comirnaty съдържат 10 дози ваксина по 0,2 ml. За да се изтеглят 10 дози от един флакон, трябва да се използват спринцовки и/или игли с малък (неизползваем) мъртъв обем. Комбинацията от спринцовка и игла с малък мъртъв обем трябва да има мъртъв обем не по-голям от 35 микролитра. Ако се използват стандартни спринцовки и игли, може да няма достатъчен обем за изтегляне на 10 дози от един флакон. Независимо от вида на спринцовката и иглата:

- Всяка доза трябва да съдържа 0,2 ml ваксина.
- Ако количеството на останалата във флакона ваксина не може да достави една цяла доза от 0,2 ml, изхвърлете флакона и излишния обем.
- Не събирайте излишъците ваксина от няколко флакона.

Предпочитаното място е делтоидният мускул в горната част на ръката.

Не инжектирайте ваксината интраваскуларно, подкожно или интрадермално.

Ваксината не трябва да се смесва в една и съща спринцовка с други ваксини или лекарствени продукти.

За предпазните мерки, които трябва да бъдат взети преди приложение на ваксината, вижте точка 4.4.

За указанията относно размразяването, работата и изхвърлянето на ваксината вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Общи препоръки

Свръхчувствителност и анафилаксия

Има съобщения за събития на анафилаксия. Винаги трябва да има на разположение подходящо медицинско лечение и наблюдение в случай на анафилактична реакция след приложение на ваксината.

Препоръчва се внимателно наблюдение в продължение на най-малко 15 минути след ваксинацията. Не трябва да се прилага следваща доза от ваксината на лица, получили анафилаксия след предишна доза Comirnaty.

Миокардит и перикардит

Съществува повишен риск от миокардит и перикардит след ваксинация с Comirnaty. Тези заболявания могат да се развият до няколко дни след ваксинацията и настъпват предимно в рамките на 14 дни. Те са наблюдавани по-често след втората ваксинация и по-често при юноши и по-млади мъже. Наличните данни показват, че протичането на миокардит и перикардит след ваксинацията не се различава от това при миокардит или перикардит като цяло (вж. точка 4.8).

Медицинските специалисти трябва да бъдат бдителни за признаците и симптомите на миокардит и перикардит. Ваксинираните лица (включително родителите или обгрижващите лица) трябва да бъдат инструктирани да потърсят незабавно медицинска помощ, ако развият симптоми, показателни за миокардит или перикардит, като (остра и продължителна) болка в гърдите, задух или палпитации след ваксинацията.

Медицинските специалисти трябва да направят справка с ръководствата и/или специалистите за диагностициране и лечение на това заболяване.

Реакции, свързани с тревожност

Във връзка със самия процес на ваксинация могат да възникнат реакции, свързани с тревожност, включително вазовагални реакции (синкоп), хипервентилация или реакции, свързани със стреса (напр. замаяност, палпитации, ускорена сърдечна честота, промени в кръвното налягане, парестезия, хипестезия и изпотяване). Реакциите, свързани със стреса, са преходни и отзвучават от само себе си. Хората трябва да бъдат посъветвани да информират за тези симптоми ваксиниращия ги за оценка. Важно е да се вземат предпазни мерки, за да се предотврати нараняване от припадане.

Съпътстващо заболяване

Ваксинацията трябва да се отложи при лица, страдащи от остро тежко фебрилно заболяване или остра инфекция. Наличието на лека инфекция и/или невисока температура не трябва да става причина за отлагане на ваксинацията.

Тромбоцитопения и нарушения на кръвосъсирването

Както при други интрамускулни инжекции ваксината трябва да се прилага внимателно при лица, получаващи антикоагулантна терапия или лица с тромбоцитопения или някакво нарушение на кръвосъсирването (като хемофилия), тъй като при тези лица могат да възникнат кървене или образуване на синини след интрамускулно приложение.

Имунокомпрометирани лица

Ефикасността и безопасността на ваксината не са оценени при имунокомпрометирани лица, включително тези, получаващи имуносупресивна терапия. Ефикасността на Comirnaty може да е по-ниска при имунокомпрометирани лица.

Препоръката да се обсъди приложение на трета доза при тежко имунокомпрометирани лица се базира на ограничени серологични данни в литературата от серия случаи от овладяването на клиничните симптоми при възрастни пациенти с ятрогенна имуносупресия след трансплантация на солиден орган (вж. точка 4.2).

Продължителност на защитата

Продължителността на защитата, предоставяна от ваксината, не е известна, тъй като тя все още се определя в текущи клинични проучвания.

Ограничения на ефективността на ваксината

Както при всяка ваксина, ваксинацията с Comirnaty може да не защити всички ваксинирани. Лица може да не са напълно защитени до 7-мия ден след втората доза от ваксината.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията.

Съпътстващото приложение на Comirnaty с други ваксини не е проучено.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Големият обем от данни, получени от наблюдението на бременни жени, ваксинирани с Comirnaty през втория и третия триместър, не показват увеличаване на случаите на бременност с нежелан изход. Макар че данните за изход от бременността след ваксинация, проведена по време на първия триместър, понастоящем са ограничени, не се наблюдава повишен риск от спонтанен аборт. Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие (вж. точка 5.3). Comirnaty може да се прилага по време на бременност.

Кърмене

Не се очакват ефекти при кърмени новородени/кърмачета, тъй като системната експозиция на Comirnaty при кърмачката е незначителна. Данните от наблюдението на жени, които са кърмели след ваксинация, не показват риск от нежелани ефекти при кърмени новородени/кърмачета. Comirnaty може да се прилага в периода на кърмене.

Фертилитет

Проучванията при животни не показват преки или непреки ефекти, свързани с репродуктивна

токсичност (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Comirnaty не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Все пак някои от ефектите, посочени в точка 4.8, могат временно да повлияят способността за шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Деца на възраст 5 до 11 години (т.е. на възраст 5 до под 12 години) – след 2 дози

В Проучване 3 общо 1 518 деца на възраст 5 до 11 години са получили най-малкото 1 доза Comirnaty 10 µg и общо 750 деца на възраст 5 до 11 години са получили плацебо. Към момента на анализа на фаза 2/3 на Проучване 3, с данни до датата на заключване на данните 6 септември 2021 г., 2 158 (95,1%) (1 444, получили Comirnaty 10 µg, и 714, получили плацебо) деца са проследявани в продължение на най-малко 2 месеца след втората доза Comirnaty 10 µg. Анализ на данните за нежелани реакции във фаза 2/3 на Проучване 3 включва още 2 379 участници [1 591, получили Comirnaty 10 µg, и 788, получили плацебо], от които 71,2% са с период на проследяване най-малко 2 седмици след Доза 2 до датата на заключване на данните 8 октомври 2021 г. Оценката на данните за безопасност в Проучване 3 продължава.

Общият профил на безопасност на Comirnaty при участници на възраст 5 до 15 години е подобен на наблюдавания при участници на възраст 16 и повече години. Най-честите нежелани реакции при деца на възраст 5 до 11 години, които са получили 2 дози, са болка на мястото на инжектиране (>80%), умора (>50%), главоболие (>30%), зачервяване и подуване на мястото на инжектиране (>20%), миалгия и втрисане (>10%).

Деца на възраст от 5 до 11 години (т.е. от 5 до под 12 години) – след бустер доза

В подгрупа на Проучване 3 общо 401 деца на възраст от 5 до 11 години получиха бустер доза Comirnaty 10 µg най-малко 5 месеца (диапазон от 5 до 9 месеца) след завършване на първичната серия. Анализът на подгрупата фаза 2/3 на Проучване 3 се основава на данни до датата 22 март 2022 г. (медиана на времето за проследяване от 1,3 месеца).

Общият профил на безопасност за бустер дозата е подобен на наблюдаваиня след първичния курс. Най-честите нежелани реакции при деца на възраст от 5 до 11 години са болка на мястото на инжектиране (>70%), умора (>40%), главоболие (>30%), миалгия, втрисане, зачервяване и подуване на мястото на инжектиране (>10%).

Юноши на възраст 12 до 15 години – след 2 дози

При анализ на данните от дългосрочното проследяване за безопасност в Проучване 2, 2 260 юноши (1 131, ваксинирани с Comirnaty и 1 129, получили плацебо) са на възраст 12 до 15 години. От тях 1 559 юноши (786, ваксинирани с Comirnaty и 773, получили плацебо) са проследявани в продължение на ≥ 4 месеца след втората доза Comirnaty. Оценката на данните за безопасност в Проучване 2 продължава.

Общият профил на безопасност на Comirnaty при юноши на възраст 12 до 15 години е подобен на наблюдавания при участници на възраст 16 и повече години. Най-честите нежелани реакции при юноши на възраст 12 до 15 години, получили 2 дози, са болка на мястото на инжектиране (>90%), умора и главоболие (>70%), миалгия и втрисане (>40%), артралгия и пирексия (>20%).

Участници на възраст 16 и повече години – след 2 дози

В Проучване 2 общо 22 026 участници на възраст 16 или повече години са получили най-малкото 1 доза Comirnaty 30 µg и общо 22 021 участници на възраст 16 или повече години са получили плацебо (включително 138 и 145 юноши на 16- и 17-годишна възраст съответно в групата с ваксината и групата с плацебо). Общо 20 519 участници на възраст 16 или повече години са получили 2 дози Comirnaty.

Към момента на анализа на Проучване 2 с дата на заключване на данните 13 март 2021 г. за плацебо-контролирания заслепен период на проследяване до датите на разслепяване на участниците, общо 25 651 (58,2%) участници (13 031, получили Comirnaty, и 12 620, получили плацебо) на възраст 16 и повече години са проследявани в продължение на ≥4 месеца след втората доза. Това включва общо 15 111 (7 704, получили Comirnaty, и 7 407, получили плацебо) участници от 16- до 55-годишна възраст и общо 10 540 (5 327, получили Comirnaty, и 5 213, получили плацебо) участници на възраст 56 и повече години.

Най-честите нежелани реакции при участниците на възраст 16 и повече години, получили 2 дози, са болка на мястото на инжектиране (>80%), умора (>60%), главоболие (>50%), миалгия (>40%), втрисане (>30%), артралгия (>20%), пирексия и подуване на мястото на инжектиране (>10%) и обикновено са леки или умерени по интензитет и отзвучават в рамките на няколко дни след ваксинацията. Малко по-малка честота на събитията на реактогенност се свързва с по-голяма възраст.

Профилът на безопасност при 545 участници на възраст 16 и повече години, ваксинирани с Comirnaty, които са били серопозитивни за SARS-CoV-2 на изходно ниво, е подобен на наблюдавания при общата популация.

Участници на възраст 16 и повече години – след бустер доза

Една подгрупа участници във фаза 2/3 на Проучване 2 - 306 възрастни на възраст 18 до 55 години, завършили първоначалния 2-дозов курс с Comirnaty, са получили бустер доза Comirnaty приблизително 6 месеца (диапазон 4,8 до 8,0 месеца) след Доза 2.

Общият профил на безопасност за бустер дозата е подобен на наблюдавания след 2 дози. Най-честите нежелани реакции при участниците на възраст 18 до 55 години са болка на мястото на инжектиране (>80%), умора (>60%), главоболие (>40%), миалгия (>30%), втрисане и артралгия (>20%).

В Проучване 4, плацебо-контролирано проучване с приложение на бустер доза, участници на възраст 16 и повече години, набрани от Проучване 2, са получили бустер доза Comirnaty (5 081 участници) или плацебо (5 044 участници) най-малко 6 месеца след втората доза Comirnaty. Като цяло, при участниците, които са получили бустер доза, медианата на времето на проследяване след бустер дозата до датата на заключване на данните (5 октомври 2021 г) е 2,5 месеца. Не са установени нови нежелани реакции на Comirnaty.

Бустер доза след първична ваксинация с друга разрешена за употреба ваксина срещу COVID-19

В 5 независими проучвания за употребата на бустер доза Comirnaty при лица, завършили първична ваксинация с друга разрешена за употреба ваксина срещу COVID-19 (хетероложна бустер доза), не са установени нови данни, свързани с безопасността (вж. точка 5.1).

Списък на нежелани реакции от клинични изпитвания и от постмаркетинговия опит, при лица на възраст 5 и повече години, в табличен вид

Нежеланите реакции, наблюдавани по време на клиничните проучвания, са изброени по-долу, съгласно следните категории по честота:

Много чести (≥1/10),
Чести (≥1/100 до <1/10),
Нечести (≥1/1 000 до <1/100),
Редки (≥1/10 000 до <1/1 000),
Много редки (<1/10 000),
С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 1: Нежелани реакции от клиничните проучвания на Comirnaty и от постмаркетинговия опит при лица на възраст 5 и повече години

Системо-органен клас	**Много чести (≥1/10)**	**Чести (≥1/100 до <1/10)**	**Нечести (≥1/1 000 до <1/100)**	**Редки (≥ 1/10 000 до <1/1 000)**	**Много редки (<1/10 000)**	**С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)**
Нарушения на кръвта и лимфната система			Лимфаденопатия[а]			
Нарушения на имунната система			Реакции на свръхчувствителност (напр. обрив, пруритус, уртикария[б], ангиоедем[б]			Анафилаксия
Нарушения на метаболизма и храненето			Намален апетит			
Психични нарушения			Безсъние			
Нарушения на нервната система	Главоболие		Летаргия	Остра периферна лицева парализа[в]		Парестезия[г]; Хипестезия[г]
Сърдечни нарушения					Миокардит [г]; Перикардит[г]	
Стомашно-чревни нарушения	Диария[г]	Гадене; Повръщане[г]				
Нарушения на кожата и подкожната тъкан			Хиперхидроза; Нощни изпотявания			Еритема мултиформе[г]
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Артралгия; Миалгия		Болка в крайник[д]			

Системо-органен клас	Много чести (≥1/10)	Чести (≥1/100 до <1/10)	Нечести (≥1/1 000 до <1/100)	Редки (≥ 1/10 000 до <1/1 000)	Много редки (<1/10 000)	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Болка на мястото на инжекти-ране; Умора; Втрисане; Пирексия[е]; Оток на мястото на инжекти-ране	Зачервяване на мястото на инжекти-ране[з]	Астения; Неразпо-ложение; Пруритус на мястото на инжек-тиране			Обширен оток на ваксинирания крайник[г]; Оток на лицето[ж]

а. По-висока честота на лимфаденопатия е наблюдавана при участници от 5 до 11-годишна възраст в Проучване 3 (2,5% спрямо 0,9%) и при участници на 16 и повече години в Проучване 4 (2,8% спрямо 0,4%), получили бустер доза, в сравнение с участниците, получили 2 дози.
б. Категорията по честота за уртикария и ангиоедем е "редки".
в. През периода на проследяването за безопасност на клиничното проучване, до 14 ноември 2020 г., остра периферна лицева парализа е съобщена от четирима участници в групата с иРНК ваксината срещу COVID-19. Появата на лицева парализа е на Ден 37 след Доза 1 (Доза 2 не е приложена на участника) и Дни 3, 9 и 48 след Доза 2. Няма съобщения за случаи на остра периферна лицева парализа в групата с плацебо.
г. Нежелана реакция, установена след разрешаване за употреба.
д. Отнася се за ръката, на която е поставена ваксината.
е. По-голяма честота на пирексия е наблюдавана след втората доза в сравнение с първата доза.
ж. Съобщава се за оток на лицето при реципиенти на ваксината, на които е бил инжектиран дермален филър през постмаркетинговия период.
з. Зачервяване на мястото на инжектиране възниква с по-голяма честота (много чести) при деца на възраст 5 до 11 години.

Описание на избрани нежелани реакции

Миокардит и перикардит

Повишеният риск от миокардит след ваксинация с Comirnaty е най-висок при юноши и по-млади мъже (вж. точка 4.4).

Две големи фармакоепидемиологични проучвания, проведени в Европа оценяват по-високия риск от миокардит при юноши и по-млади мъже след втората доза Comirnaty. Едно проучване показва, че за период от 7 дни след втората доза има около 0,265 (95% ДИ: 0,255 - 0,275) допълнителни случая на миокардит на 10 000 при 12-29-годишни юноши и мъже, в сравнение с хора без експозиция. В друго проучване за период от 28 дни след втората доза има 0,56 (95% ДИ: 0,37 - 0,74) допълнителни случая на миокардит на 10 000 при 16 до 24-годишни юноши и мъже, в сравнение с хора без експозиция.

Ограничени данни показват, че рискът от миокардит и перикардит след ваксинация с Comirnaty при деца на възраст от 5 до 11 години изглежда по-нисък, отколкото при тези на възраст от 12 до 17 години.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за

лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V и да включат партидния номер, ако е наличен.

4.9 Предозиране

Има налични данни за предозиране при 52-ма участници, включени в клиничното изпитване, които поради грешка в разреждането са получили 58 микрограма Comirnaty. Ваксинираните не съобщават за повишена реактогенност или нежелани реакции.

В случай на предозиране се препоръчва проследяване на жизнените функции и възможно симптоматично лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: ваксини, други вирусни ваксини, АТС код: J07BX03

Механизъм на действие

Нуклеозидно модифицираната информационна РНК в Comirnaty е под формата на липидни наночастици, което позволява доставянето на нереплицираща се РНК в клетките гостоприемници, за да насочи преходната експресия на S антигена на SARS-CoV-2. иРНК кодира мембранно закотвен, пълноверижен S (spike) протеин с две точкови мутации в централната част на спиралата. Мутацията на тези две аминокиселини до пролин стабилизира S (spike) протеина в антигенно предпочитана префузионна структура. Ваксината предизвиква както производство на неутрализиращи антитела, така и клетъчен имунен отговор към S (spike) антигена, което може да допринесе за защита срещу COVID-19.

Ефикасност

Проучване 2 е многоцентрово, многонационално, рандомизирано, плацебо-контролирано, заслепено за наблюдателя проучване фаза 1/2/3 за установяване на дозата, селекция на кандидати за ваксина и ефикасност при участници на възраст 12 и повече години. Рандомизацията е стратифицирана по възраст: 12- до 15-годишна възраст, 16- до 55-годишна възраст, или на възраст 56 и повече години, с минимум 40% от участниците в групата ≥56 години. От проучването са изключени участници, които са имунокомпрометирани, и участници с предишна клинична или микробиологична диагноза за COVID-19. Включени са участници с вече съществуващо стабилно заболяване, определено като заболяване, което не налага значима промяна в терапията или хоспитализация поради влошаване на заболяването през 6-те седмици преди включването, като участници с известна стабилна инфекция с човешки имунодефицитен вирус (HIV), вируса на хепатит C (HCV) или вируса на хепатит B (HBV).

Ефикасност при участници на възраст 16 и повече години – след 2 дози

В частта фаза 2/3 на Проучване 2, на базата на натрупани данни до 14 ноември 2020 г., приблизително 44 000 участници са рандомизирани поравно и трябва да получат 2 дози иРНК ваксина срещу COVID-19 или плацебо. Анализът за ефикасност включва участници, на които втората ваксинация е направена в рамките на 19 до 42 дни след първата ваксинация. Повечето (93,1%) ваксинирани са получили втората доза 19 до 23 дни след Доза 1. Планирано е участниците да бъдат проследявани до 24 месеца след Доза 2 за оценка на безопасността и ефикасността срещу COVID-19. В клиничното проучване от участниците се е изисквало да съблюдават интервал от минимум 14 дни преди и след приложението на противогрипна ваксина, за да получат или плацебо, или иРНК ваксина срещу COVID-19. В клиничното проучване от участниците се е изисквало да съблюдават интервал от минимум 60 дни преди

или след като са им били приложени кръвни продукти/продукти от кръвна плазма или имуноглобулини в рамките на времето до завършване на проучването, за да получат или плацебо, или иРНК ваксина срещу COVID-19.

Популацията за анализ на първичната точка за ефикасност включва 36 621 участници на възраст 12 и повече години (18 242 в групата с иРНК ваксината срещу COVID-19 и 18 379 в групата с плацебо), без данни за предишна инфекция със SARS-CoV-2 до 7 дни след втората доза. Допълнително има 134 участници на възраст между 16 и 17 години (66 в групата с иРНК ваксината срещу COVID-19 и 68 в групата с плацебо) и 1 616 участници - на възраст 75 и повече години (804 в групата с иРНК ваксината срещу COVID-19 и 812 в групата с плацебо).

Към момента на първичния анализ за ефикасност участниците са проследявани за симптоми на COVID-19 в продължение на общо 2 214 човекогодини в групата с иРНК ваксината срещу COVID-19 и общо 2 222 човекогодини в групата с плацебо.

Няма клинично значими разлики в общата ефикасност на ваксината при участници с риск от тежка форма на COVID-19, включително тези с 1 или повече съпътстващи заболявания, които увеличават риска от тежка форма на COVID-19 (напр. астма, индекс на телесната маса (ИТМ) ≥30 kg/m^2, хронично белодробно заболяване, захарен диабет, хипертония).

Информацията относно ефикасността на ваксината е представена в Таблица 2.

Таблица 2: Ефикасност на ваксината – първа поява на COVID-19 от 7-мия ден след Доза 2, по възрастови подгрупи – участници без данни за инфекция преди 7-мия ден след Доза 2 – популация, оценима за ефикасност (7 дни)

Първа поява на COVID-19 от 7-мия ден след Доза 2 при участници без данни за предишна инфекция със SARS-CoV-2*			
Подгрупа	**иРНК ваксина срещу COVID-19 N[а] = 18 198 Случаи n1[б] Период на наблюдение[в] (n2[г])**	**Плацебо N[а] = 18 325 Случаи n1[б] Период на наблюдение[в] (n2[г])**	**Ефикасност на ваксината, % (95% ДИ)[д]**
Всички участници	8 2,214 (17 411)	162 2,222 (17 511)	95,0 (90,0; 97,9)
16 до 64 години	7 1,706 (13 549)	143 1,710 (13 618)	95,1 (89,6; 98,1)
на възраст 65 и повече години	1 0,508 (3 848)	19 0,511 (3 880)	94,7 (66,7; 99,9)
65 до 74 години	1 0,406 (3 074)	14 0,406 (3 095)	92,9 (53,1; 99,8)
на възраст 75 и повече години	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1; 100,0)

Забележка: Потвърдените случаи са определени чрез полимеразна верижна реакция с обратна транскриптаза (Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction, RT-PCR) и поне 1 симптом, съответстващ на COVID-19 [*Определение за случай: (поне 1 от) повишена температура, новопоявила се или засилена кашлица, новопоявил се или засилен задух, втрисане, новопоявила се или увеличена болка в мускулите, новопоявила се загуба на вкус или мирис, възпалено гърло, диария или повръщане.]

* В анализа са включени участници без серологични и вирусологични данни (преди 7-мия ден след последната доза) за минала инфекция със SARS-CoV-2 (т.е. отрицателни за антитела с N-свързване [серум] на Визита 1 и неоткрит SARS-CoV-2 с тест за амплификация на нуклеинова киселина (nucleic acid amplification tests, NAAT) [назална натривка] на Визити 1 и 2) и с отрицателен резултат от NAAT (назална натривка) при всяка непланирана визита преди 7-мия ден след Доза 2.

a. N = Брой участници в посочената група.

б. n1 = Брой участници, отговарящи на определението за крайната точка.
в. Общ период на наблюдение в хиляди (1 000) човекогодини за дадената крайна точка при всички участници във всяка рискова група по отношение на крайната точка. Времевият период за натрупване на случаи на COVID-19 е от 7-мия ден след Доза 2 до края на периода на наблюдение.
г. n2 = брой на участниците в риск по отношение на крайната точка.
д. Двустранният доверителен интервал (ДИ) за ефикасност на ваксината е получен на базата на метода на Clopper и Pearson, коригиран спрямо времето на наблюдение. ДИ не е коригиран за множествени анализи.

Ефикасността на иРНК ваксината срещу COVID-19 при превенцията на първа поява на COVID-19 от 7-мия ден след Доза 2, в сравнение с плацебо, е 94,6% (95% доверителен интервал от 89,6% до 97, 6%) при участници на 16 и повече години със или без доказателства за предишна инфекция със SARS-CoV-2.

Допълнително един подгрупов анализ на първичната крайна точка показва сходни оценки на точката за ефикасност в групите по пол, етническа принадлежност и участници със съпътстващи заболявания, свързани с висок риск от тежка форма на COVID-19.

Извършени са актуализирани анализи за ефикасност при наличието на допълнителни, потвърдени случаи на COVID-19, натрупали се по време на заслепеното плацебо-контролирано проследяване, обхващащо периода до 6 месеца след Доза 2 в популацията за ефикасност.

Актуализираната информация за ефикасността на ваксината е представена в Таблица 3.

Таблица 3: Ефикасност на ваксината – първа поява на COVID-19 от 7-мия ден след Доза 2, по възрастови подгрупи – участници без данни за предишна инфекция със SARS-CoV-2* преди 7-мия ден след Доза 2 – популация, оценима за ефикасност (7 дни), по време на плацебо-контролирания период на проследяване

Подгрупа	иРНК ваксина срещу COVID-19 N[а]=20 998 Случаи n1[б] Период на наблюдение[в] (n2[г])	Плацебо N[а]=21 096 Случаи n1[б] Период на наблюдение[в] (n2[г])	Ефикасност на ваксината, % (95% ДИ[д])
Всички участници[е]	77 6,247 (20 712)	850 6,003 (20 713)	91,3 (89,0; 93,2)
16 до 64 години	70 4,859 (15 519)	710 4,654 (15 515)	90,6 (87,9; 92,7)
на възраст 65 и повече години	7 1,233 (4 192)	124 1,202 (4 226)	94,5 (88,3; 97,8)
65 до 74 години	6 0,994 (3 350)	98 0,966 (3 379)	94,1 (86,6; 97,9)
на възраст 75 и повече години	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

Забележка: Потвърдените случаи са определени чрез полимеразна верижна реакция с обратна транскриптаза (Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction, RT-PCR) и поне 1 симптом, съответстващ на COVID-19 (симптомите включват: повишена температура; новопоявила се или засилила се кашлица; новопоявил се или засилил се задух; втрисане; новопоявила се или увеличила се болка в мускулите; новопоявила се загуба на вкус или мирис; възпалено гърло; диария; повръщане).

* В анализа са включени участници без данни за минала инфекция със SARS-CoV-2 (т.е. отрицателни за антитела с N-свързване [серум] на Визита 1 и неоткрит SARS-CoV-2 с NAAT [назална натривка] на Визити 1 и 2) и с отрицателен резултат от NAAT (назална натривка) при всяка непланирана визита преди 7-мия ден след Доза 2.

а. N = Брой участници в посочената група.
б. n1 = Брой участници, отговарящи на определението за крайната точка.

в. Общ период на наблюдение в хиляди (1 000) човекогодини за дадената крайна точка при всички участници във всяка рискова група по отношение на крайната точка. Времевият период за натрупване на случаи на COVID-19 е от 7-мия ден след Доза 2 до края на периода на наблюдение.
г. n2 = брой на участниците в риск по отношение на крайната точка.
д. Двустранният 95%-ен доверителен интервал (ДИ) за ефикасност на ваксината е получен на базата на метода на Clopper и Pearson, коригиран спрямо времето на наблюдение.
е. Включва потвърдени случаи при участници на възраст 12 до 15 години: 0 в групата с иРНК ваксината срещу COVID-19; 16 в групата с плацебо.

В актуализираните анализи за ефикасност, ефикасността на иРНК ваксината срещу COVID-19 при превенцията на поява на COVID-19 от 7-мия след Доза 2 в сравнение с плацебо е 91,1% (95% ДИ от 88,8% до 93,0%) при участниците в популацията, оценима за ефикасност, със или без данни за предишна инфекция със SARS-CoV-2.

Допълнително актуализираните анализи за ефикасност по подгрупи показват сходни точкови оценки за ефикасност в групите по пол, етническа принадлежност, географско положение и при участниците със съпътстващи заболявания и затлъстяване, свързани с висок риск от тежка форма на COVID-19.

Ефикасност срещу тежка форма на COVID-19

Актуализиран анализ на вторичните крайни точки за ефикасност подкрепя ползата от иРНК ваксината срещу COVID-19. Ваксината предотвратява тежка форма на COVID-19.

От 13 март 2021 г. ефикасността на ваксината срещу тежка форма на COVID-19 е представена само за участници със или без предишна инфекция със SARS-CoV-2 (Таблица 4), тъй като броят на случаите на COVID-19 при участници без предишна инфекция със SARS-CoV-2 е същият като този при участници със или без предишна инфекция със SARS-CoV-2 и в двете групи – на иРНК ваксината срещу COVID-19 и на плацебо.

Таблица 4: Ефикасност на ваксината – първа поява на тежка форма на COVID-19 при участници със или без предишна инфекция със SARS-CoV-2 на базата на определението на Агенцията за контрол на храните и лекарствата (Food and Drug Administration, FDA)* след Доза 1 или от 7-мия ден след Доза 2 в периода на проследяване на плацебо-контролираното проучване

	иРНК ваксина срещу COVID-19 Случаи n1[а] Период на наблюдение (n2[б])	**Плацебо Случаи n1[а] Период на наблюдение (n2[б])**	**Ефикасност на ваксината, % (95% ДИ[в])**
След Доза 1[г]	1 8,439[д] (22 505)	30 8,288[д] (22 435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 дни след Доза 2[е]	1 6,522[ж] (21 649)	21 6,404[ж] (21 730)	95,3 (70,9; 99,9)

Забележка: Потвърдените случаи са определени чрез полимеразна верижна реакция с обратна транскриптаза (Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction, RT-PCR) и поне 1 симптом, съответстващ на COVID-19 (симптомите включват: повишена температура; новопоявила се или засилила се кашлица; новопоявил се или засилил се задух; втрисане; новопоявила се или увеличила се болка в мускулите; новопоявила се загуба на вкус или мирис; възпалено гърло; диария; повръщане).
* Тежка форма на COVID-19, както е определено от FDA, е потвърден COVID-19 и наличие на най-малко 1 от следните:

- Клинични признаци в покой, показателни за тежко системно заболяване (дихателна честота ≥30 вдишвания в минута, сърдечна честота ≥125 удара в минута, кислородна сатурация ≤93% на стаен въздух на морското равнище или съотношение на артериалното парциално налягане на кислорода към фракцията вдишан кислород <300 mm Hg);

- Дихателна недостатъчност [определена като нужда от подаване на кислород с висок поток, неинвазивна вентилация, механична вентилация или екстракорпорална мембранна оксигенация (extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)];
- Данни за шоково състояние (систолично кръвно налягане < 90 mm Hg, диастолично кръвно налягане < 60 mm Hg или нужда от вазопресори);
- Значима остра бъбречна, чернодробна или неврологична дисфункция;
- Приемане в отделение за интензивни грижи;
- Смърт.

а. n1 = Брой участници, отговарящи на определението за крайната точка.
б. n2 = Брой на участниците в риск по отношение на крайната точка.
в. Двустранният доверителен интервал (ДИ) за ефикасността на ваксината е получен на базата на метода на Clopper и Pearson, коригиран спрямо времето на наблюдение.
г. Ефикасност, оценена на базата на цялата налична (модифицирана intent-to-treat) популация от участници, получили Доза 1, за оценка на ефикасността, която включва всички рандомизирани участници, получили най-малкото 1 доза от изпитваната интервенция.
д. Общ период на наблюдение в хиляди (1 000) човекогодини за дадената крайна точка при всички участници във всяка рискова група по отношение на крайната точка. Времевият период за натрупване на случаи на COVID-19 е от Доза 1 до края на периода на наблюдение.
е Ефикасност, оценена на базата на популацията, оценима за ефикасност (на 7-мия ден), която включва всички подходящи рандомизирани участници, получили всички дози от изпитваната интервенция, както са рандомизирани в предварително определения прозорец, без други съществени отклонения от протокола, както е определено от клиницист.
ж. Общ период на наблюдение в хиляди (1 000) човекогодини за дадената крайна точка при всички участници във всяка рискова група по отношение на крайната точка. Времевият период за натрупване на случаи на COVID-19 е от 7-мия ден след Доза 2 до края на периода на наблюдение.

Ефикасност и имуногенност при юноши на възраст 12 до 15 години – след 2 дози

При първоначален анализ на Проучване 2 при юноши на възраст 12 до 15 години (с медиана на продължителността на проследяване >2 месеца след Доза 2) без данни за предишна инфекция, няма случаи при 1005 участници, получили ваксината, и има 16 случая при 978 участници, получили плацебо. Точковата оценка за ефикасност е 100% (95% доверителен интервал 75,3; 100,0). При участници със или без данни за предишна инфекция има 0 случая при 1119-те участници, получили ваксината, и 18 случая при 1110-те участници, получили плацебо. Това също показва, че точковата оценка за ефикасност е 100% (95% доверителен интервал 78,1; 100,0).

Актуализирани анализи за ефикасност са направени при допълнително потвърдени случаи на COVID-19, възникнали до 6 месеца след Доза 2 по време на заслепеното плацебо-контролирано проследяване в популацията за ефикасност.

В актуализирания анализ за ефикасност на Проучване 2 при юноши на възраст 12 до 15 години, без данни за предишна инфекция, случаи на заболяване не са наблюдавани при 1 057 участници, получили ваксината, а при 1 030 получили плацебо има 28 случая. Точковата оценка за ефикасност е 100% (95% доверителен интервал 86,8; 100,0). При участници със или без данни за предишна инфекция има 0 случая при 1 119 получили ваксината, а при 1 109 участници, получили плацебо има 30 случая. Това също показва, че точковата оценка за ефикасност е 100% (95% доверителен интервал 87,5, 100,0).

В Проучване 2 е проведен анализ на титрите на неутрализиращите антитела срещу SARS-CoV-2 1 месец след Доза 2 при избрана на случаен принцип подгрупа участници без серологични или вирусологични данни за минала инфекция със SARS-CoV-2 до 1 месец след Доза 2, сравняващ отговора при юноши на възраст 12 до 15 години (n = 190) с този при участници на възраст 16 до 25 години (n = 170).

Съотношението на средно геометричните титри (geometric mean titres, GMT) при възрастовата група 12 до 15 години спрямо възрастовата група 16 до 25 години е 1,76, с 2-странен 95% ДИ 1,47 до 2,10. Следователно е достигнат критерият за не по-малка ефикасност, който е съотношение 1,5 , тъй като долната граница на 2-странния 95% ДИ за средно геометричното съотношение (geometric mean ratio, GMR) е >0,67.

Ефикасност и имуногенност при деца на възраст 5 до 11 години (т.е. на възраст 5 до под 12 години) – след 2 дози

Проучване 3 е проучване фаза 1/2/3, включващо част, която е открито проучване (фаза 1) за определяне на дозата на ваксината и част (фаза 2/3), която е многоцентрово, многонационално, рандомизирано, контролирано с физиологичен разтвор като плацебо, заслепено за изследователя проучване, в което са включени участници на възраст 5 до 11 години. Повечето (94,4%) от рандомизираните ваксинирани участници са получили втора доза 19 до 23 дни след Доза 1.

Дескриптивните резултати за ефикасността на ваксината при деца на възраст 5 до 11 години без данни за предишна инфекция със SARS-CoV-2 са представени в Таблица 5. Не са наблюдавани случаи на COVID-19 нито в групата с ваксината, нито в групата с плацебо при участници с данни за предишна инфекция със SARS-CoV-2.

Таблица 5: Ефикасност на ваксината – първа поява на COVID-19 от 7-мия ден след Доза 2: участници без данни за инфекция преди 7-мия ден след Доза 2 – фаза 2/3 –популация, оценима за ефикасност, състояща се от деца на възраст 5 до 11 години

Първа поява на COVID-19 от 7-мия ден след Доза 2 при деца на възраст 5 до 11 години без данни за предишна инфекция със SARS-CoV-2*			
	иРНК ваксина срещу COVID-19 10 µg/доза N[а]=1305 Случаи n1[б] Период на наблюдение[в] (n2[г])	**Плацебо N[а]=663 Случаи n1[б] Период на наблюдение[в] (n2[г])**	**Ефикасност на ваксината % (95% ДИ)**
Деца на възраст 5 до 11 години	3 0,322 (1273)	16 0,159 (637)	90,7 (67,7; 98,3)

Забележка: Потвърдените случаи са определени чрез полимеразна верижна реакция с обратна транскриптаза (Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction, RT-PCR) и поне 1 симптом, съответстващ на COVID-19 (симптомите включват: повишена температура; новопоявила се или засилила се кашлица; новопоявил се или засилил се задух; втрисане; новопоявила се или увеличила се болка в мускулите; новопоявила се загуба на вкус или мирис; възпалено гърло; диария; повръщане).

* В анализа са включени участници без данни за минала инфекция със SARS-CoV-2 (т.е. отрицателни за антитела с N-свързване [серум] на Визита 1 и неоткрит SARS-CoV-2 с NAAT [назална натривка] на Визити 1 и 2), и с отрицателен резултат от NAAT (назална натривка) при всяка непланирана визита преди 7-мия ден след Доза 2.

а. N = Брой участници в посочената група.

б. n1 = Брой участници, отговарящи на определението за крайната точка.

в. Общ период на наблюдение в хиляди (1 000) човекогодини за дадената крайна точка при всички участници във всяка рискова група по отношение на крайната точка. Времевият период за натрупване на случаи на COVID-19 е от 7-мия ден след Доза 2 до края на периода на наблюдение.

г. n2 = Брой на участниците в риск по отношение на крайната точка.

В Проучване 3 при анализ на титрите на неутрализиращите антитела срещу SARS-CoV-2, намаляващи вирусната активност с 50% (NT50), 1 месец след Доза 2 при избрана на случаен принцип подгрупа участници е демонстрирана ефективност с помощта на „имунологичен бриджинг“ на имунни отговори за сравнение на деца на възраст 5 до 11 години (т.е. на възраст

5 до под 12 години) в частта фаза 2/3 на Проучване 3 с участници на възраст 16 до 25 години в частта фаза 2/3 на Проучване 2, които са без серологични или вирусологични данни за минала инфекция със SARS-CoV-2 до 1 месец след Доза 2 и които отговарят на предварително определените критерии за „имунологичен бриджинг“ както по отношение на средно геометричното съотношение (geometric mean ratio, GMR), така и по отношение на разликата в серологичния отговор, определен като постигане на най-малко 4 пъти повишение на SARS-CoV-2 NT50 от изходно ниво (преди Доза 1).

GMR на SARS-CoV-2 NT50 1 месец след Доза 2 при деца на възраст 5 до 11 години (т.е. на възраст 5 до под 12 години) спрямо това при млади възрастни на възраст 16 до 25 години е 1,04 (2-странен 95% ДИ: 0,93; 1,18). Сред участниците без предишни данни за инфекция със SARS-CoV-2 до 1 месец след Доза 2, 99,2% от децата на възраст 5 до 11 години и 99,2% от участниците на възраст 16 до 25 години имат серологичен отговор на 1-вия месец след Доза 2. Разликата в съотношението на участниците със серологичен отговор между 2-те възрастови групи (деца – млади възрастни) е 0,0% (2-странен 95% ДИ: -2,0%, 2,2%). Тази информация е представена в Таблица 6.

Таблица 6: Обобщение на средно геометричното съотношение на титрите на неутрализиращите антитела, намаляващи вирусната активност с 50%, и разликата в процентите на участници със серологичен отговор – сравнение между деца на възраст 5 до 11 години (Проучване 3) и участници на възраст 16 до 25 години (Проучване 2) – участници без данни за инфекция до 1 месец след Доза 2 – подгрупа за „имунологичен бриджинг“ – фаза 2/3 –популация, оценима за имуногенност

		иРНК ваксина срещу COVID-19		**5 до 11 години/ 16 до 25 години**	
		10 µg/доза 5 до 11 години N[а]=264	**30 µg/доза 16 до 25 години N[а]=253**		
	Времева точка[б]	**GMT[в] (95% ДИ[в])**	**GMT[в] (95% ДИ[в])**	**GMR[г] (95% ДИ[г])**	**Постигната цел при „имуно-бриджинг”[д] (Д/Н)**
Средно геометричен титър на неутрализи-ращите антитела, намаляващ вирусната активност с 50%[е] (GMT[в])	1 месец след Доза 2	1197,6 (1106,1; 1296,6)	1146,5 (1045,5; 1257,2)	1,04 (0,93; 1,18)	Д
	Времева точка[б]	**n[ж] (%) (95% ДИ[з])**	**n[ж] (%) (95% ДИ[з])**	**Разлика %[и] (95% ДИ[й])**	**Постигната цел при „имуно-бриджинг[к] (Д/Н)**
Степен на серологичен отговор (%) при титър на неутрализи-ращите антитела, намаляващ вирусната активност с 50%[е]	1 месец след Доза 2	262 (99,2) (97,3; 99,9)	251 (99,2) (97,2; 99,9)	0,0 (-2,0; 2,2)	Д

Съкращения: ДИ = доверителен интервал; GMR = средно геометрично съотношение; GMT = средно геометричен титър; LLOQ = долна граница на количествено определяне; NAAT = тест за амплификация на нуклеинови киселини; NT50 = титър на неутрализиращите антитела, намаляващ вирусната активност с 50%; SARS-CoV-2 = тежък остър респираторен синдром коронавирус 2.

Забележка: В анализа са включени участници без серологични или вирусологични данни (при вземане на кръв до 1 месец след Доза 2) за минала инфекция със SARS-CoV-2 (т.е. отрицателни за антитела с N-свързване [серум] на Визита за Доза 1 и 1 месец след Доза 2, неоткрит SARS-CoV-2 с NAAT [назална натривка] на Визитите за Доза 1 и Доза 2 и с отрицателен резултат от NAAT (назална натривка) при вземане на кръв на всяка непланирана визита до един месец след Доза 2), както и без анамнеза за COVID-19.

Забележка: Серологичният отговор се дефинира като постигане на ≥4 пъти повишение от изходно ниво (преди Доза 1). Ако стойността при измерването на изходното ниво е под LLOQ, резултат от анализ след ваксинацията ≥4 × LLOQ се счита за серологичен отговор.

a. N = Брой участници с валидни и ясни резултати от теста преди ваксинацията и 1 месец след Доза 2. Тези стойности също така са знаменатели, използвани при процентните изчисления за степента на серологичен отговор.

б. Определено по протокол време за вземане на кръвни проби.
в. GMT и 2-странните 95% ДИ са изчислени чрез степенуване на средната логаритмична стойност на титрите и съответните ДИ (на базата на разпределението на Student t). Резултатите от анализа под LLOQ са зададени като 0,5 × LLOQ.
г. GMR и 2-странните 95% ДИ са изчислени чрез степенуване на средната разлика в логаритмичните стойности на титрите (възраст 5 до 11 години минус възраст 16 до 25 години) и съответния ДИ (на базата на разпределението на Student t).
д. „Имунологочен бриджинг“ на базата на GMT е декларирана, ако долната граница на 2-странния 95% ДИ за GMR е по-голяма от 0,67 и точковата оценка на GMR ≥0,8.
е. SARS-CoV-2 NT50 е определен с помощта на тест за микронеутрализация на SARS-CoV-2 mNeonGreen вирус. При анализа се използва флуоресцентен репортер вирус, получен от щама USA_WA1/2020, и вирусната неутрализация се отчита във Vero клетъчни монослоеве. NT50 на пробите се определя като реципрочното серумно разреждане, при което 50% от вируса се неутрализира.
ж. n = Брой участници със серологичен отговор на базата на NT50 1 месец след Доза 2.
з. Точен 2-странен ДИ, базиран на метода на Clopper и Pearson.
и. Разлика в съотношенията, изразени като процент (възраст 5 до 11 години минус възраст 16 до 25 години).
й. 2-странен ДИ, базиран на метода на Miettinen и Nurminen за разликата в съотношенията, изразена като процент.
к. „Имунологичен бриджинг“, базиран на степента на серологичен отговор, е установен, ако долната граница на 2-странния 95% ДИ за разликата в серологичния отговор е по-голяма от -10,0%.

Имуногренност при деца на възраст от 5 до 11 години (т.е. 5 до под 12-годишна възраст) – след бустер доза

Бустер доза Comirnaty е дадена на 401 произволно избрани участници в Проучване 3. Ефективността на бустер доза при възраст от 5 до 11 години се определя от имуногенността. Тази имуногенност бе оценена чрез NT50 спрямо референтния щам на SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020). Анализи на NT50 1 месец след бустер доза в сравнение с преди бустер доза демонстрират съществено увеличение на GMTs при лица от 5 до 11-годишна възраст, които не са имали серологични или вирусологични доказателства за минала SARS-CoV-2 инфекция до 1 месец след доза 2 и бустер доза. Този анализ е обобщен в таблица 7.

Таблица 7: Обобщение на средно геометричните титри – NT50 – участници без доказателства за инфекция – фаза 2/3 – набор имуногенност – от 5 до 11-годишна възраст –популация оценима за имуногенност

	Времева точка за вземане на проба[а]		
Анализ	**1 месец след бустер доза ($n^б$=67)** **GMT[в] (95% CI[в])**	**1 месец след доза 2 ($n^б$=96)** **GMT[в] (95% CI[в])**	**1 месец след бустер доза/ 1 месец след доза 2** **GMR[г] (95% CI[г])**
Тест за неутрализация на SARS-CoV-2 - NT50 (титър)	2 720,9 (2 280,1; 3 247,0)	1 253,9 (1 116,0; 1 408,9)	2,17 (1,76; 2,68)

Съкращения: ДИ = доверителен интервал; GMR = средно геометрично съотношение; GMT = средно геометричен титър; LLOQ = долна граница на количествено определяне; NAAT = тест за амплификация на нуклеинови киселини; NT50 = титър на неутрализиращите антитела, намаляващ вирусната активност с 50%; SARS-CoV-2 = тежък остър респираторен синдром коронавирус 2.

а. Определено по протокол време за вземане на кръвни проби.

б. n = Брой участници с валидни и ясни резултати от теста за посочения анализ при дадената доза/в дадената времева точка за вземане на проба.

в. GMT и 2- странните 95% ДИ са изчислени чрез степенуване на средната логаритмична стойност на титрите и съответните ДИ (на базата на разпределението на Student t). Резултатите от анализа под LLOQ са зададени като 0,5 × LLOQ.

г. GMR и 2 странните 95% ДИ са изчислени чрез степенуване на средната разлика в логаритмичните стойности на титрите (1-месечна пост-бустера доза минус 1-месечна след доза 2) и съответния ДИ (на базата на разпределението на Student t).

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Comirnaty в педиатричната популация при превенция на COVID-19 (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Неприложимо.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните проучвания за токсичност при многократно прилагане, репродуктивна токсичност и токсичност за развитието.

Обща токсичност

Плъхове, на които Comirnaty е прилагана интрамускулно (получаващи 3 пълни дози за хора веднъж седмично, генериращи относително високи нива при плъхове поради различията в телесното тегло), показват малък оток и еритем на мястото на инжектиране и увеличаване на белите кръвни клетки (включително базофили и еозинофили), съответстващи на възпалителен отговор, както и вакуолизация на порталните хепатоцити без данни за чернодробно увреждане. Всички ефекти са били обратими.

Генотоксичност/канцерогенност

Не са провеждани проучвания нито за генотоксичност, нито за канцерогенност. Не се очаква компонентите на ваксината (липиди и иРНК) да имат генотоксичен потенциал.

Репродуктивна токсичност

Репродуктивната токсичност и токсичността за развитието са изследвани при плъхове в комбинирано проучване на фертилитета и токсичността за развитието, при което Comirnaty е прилаган интрамускулно на женски плъхове преди чифтосване и по време на гестация (получаващи 4 пълни дози за хора, генериращи относително високи нива при плъхове поради различията в телесното тегло, в периода между ден 21 преди чифтосването и гестационен ден 20). Отговори с поява на неутрализиращи антитела срещу SARS-CoV-2 има при животните майки от периода преди чифтосването до края на проучването в постнатален ден 21, както и при фетусите и поколението. Няма свързани с ваксината ефекти върху фертилитета, бременността или ембриофеталното развитие или развитието на поколението. Липсват данни за Comirnaty относно преминаването на ваксината през плацентата или екскрецията в млякото.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

((4-хидроксибутил)азанедиил)бис(хексан-6,1-диил)бис(2-хексилдеканоат) (ALC-0315)
2-[(полиетиленгликол)-2000]-N,N-дитетрадецилацетамид (ALC-0159)
1,2-дистеароил-sn-глицеро-3-фосфохолин (DSPC)
Холестерол
Трометамол
Трометамолов хидрохлорид
Захароза
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон

Замразен флакон

12 месеца, когато се съхранява при -90°C до -60°C.

Ваксината се получава замразена при -90°C до -60°C. След получаване замразената ваксина може да се съхранява или при -90°C до -60°C, или при 2°C до 8°C.

Когато се съхраняват замразени при -90°C до -60°C, опаковките с 10 флакона ваксина могат да се размразят при 2°C до 8°C за 4 часа, а единични флакони могат да се размразят при стайна температура (до 30°C) за 30 минути.

Размразен флакон

10 седмици съхранение и транспортиране при 2°C до 8°C в рамките на 12-месечния срок на годност.

- След преместване на ваксината за съхранение при 2°C до 8°C върху картонената опаковка трябва да се запише новият срок на годност и ваксината трябва да се използва или да се изхвърли съобразно този срок. Първоначалният срок на годност трябва да се задраска.

- Ако ваксината е получена при 2°C до 8°C, тя трябва да се съхранява при 2°C до 8°C. Срокът на годност върху картонената опаковка трябва да е бил коригиран, за да отразява срока на годност при съхранение в хладилник, и първоначалният срок на годност трябва да е бил задраскан.

Преди употреба неотворените флакони могат да се съхраняват до 12 часа при температура между 8°C и 30°C.

С размразените флакони може да се работи в условия на стайна светлина.

След размразяване ваксината не трябва да се замразява отново.

Работа при температурни отклонения по време на съхранение в хладилник

- Данните за стабилност показват, че неотвореният флакон е стабилен до 10 седмици, когато се съхранява при температура от -2°C до 2°C, и в рамките на 10-седмичния период на съхранение между 2°C и 8°C.

- Данните за стабилност показват, че флаконът може да се съхранява до 24 часа при температура 8°C до 30°C, включително до 12 часа след първото пробиване на запушалката на флакона.

Тази информация е предназначена да упъти медицинските специалисти само в случай на временно температурно отклонение.

Разреден лекарствен продукт

Доказана е химична и физична стабилност по време на употреба за 12 часа при 2ºC до 30ºC, след разреждане с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор, което включва до 6 часа време за транспортиране. От микробиологична гледна точка, освен ако методът на разреждане изключва риск от микробна контаминация, продуктът трябва да се използва веднага. Ако не се използва веднага, времето и условията на съхранение по време на употреба са отговорност на потребителя.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява във фризер при -90°C до -60°C.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.
По време на съхранение сведете до минимум излагането на стайна светлина и избягвайте излагане на пряка слънчева светлина и ултравиолетова светлина.

За условията на съхранение след размразяване и разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

1,3 ml концентрат за дисперсия в прозрачен многодозов флакон (стъкло тип I) 2 ml със запушалка (синтетична бромобутилова гума), с алуминиева обкатка и отчупващо се оранжево пластмасово капаче. Всеки флакон съдържа 10 дози, вижте точка 6.6.

Видове опаковки: 10 флакона или 195 флакона

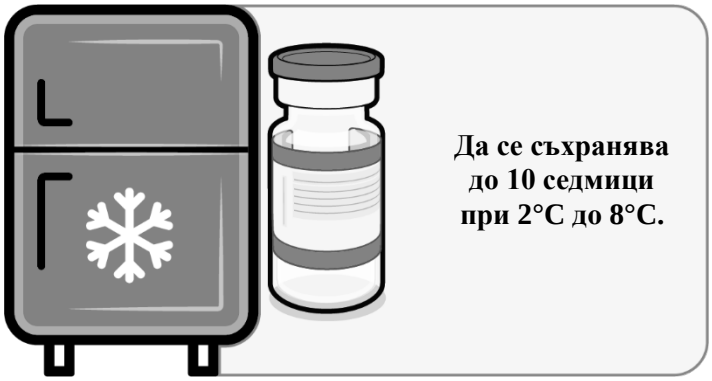
Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

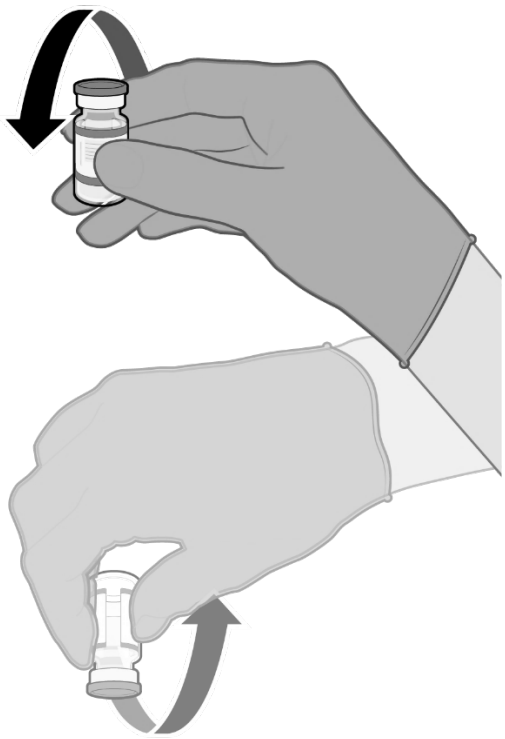
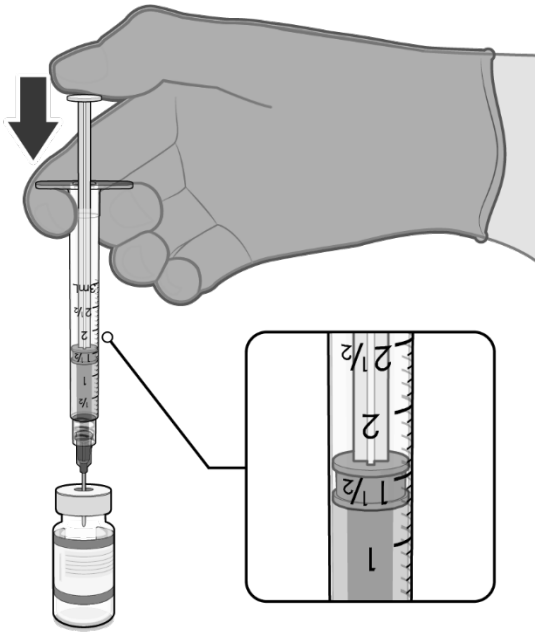
6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

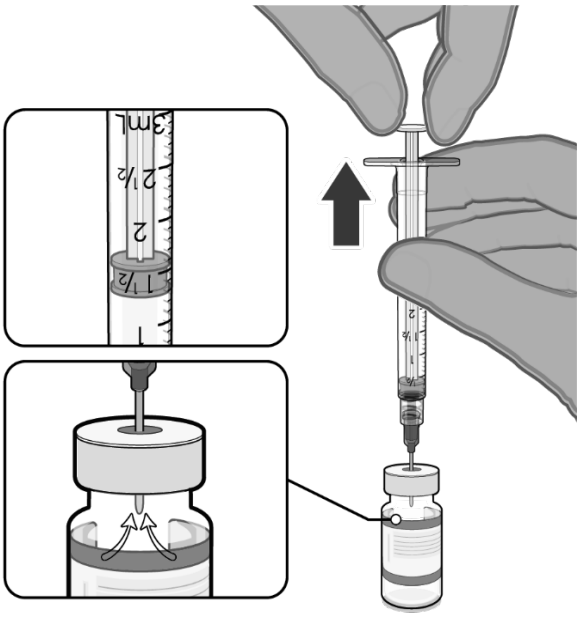
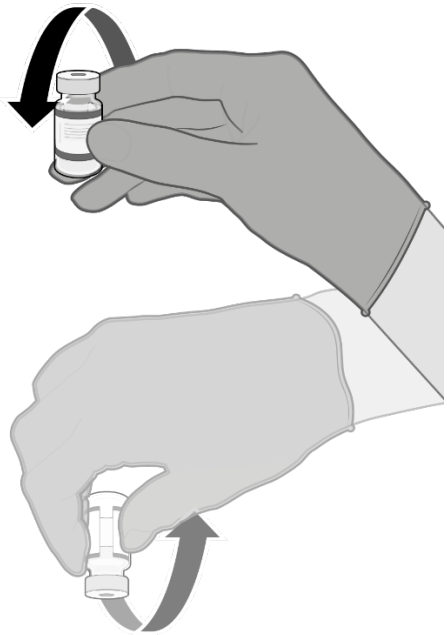
Указания за работа

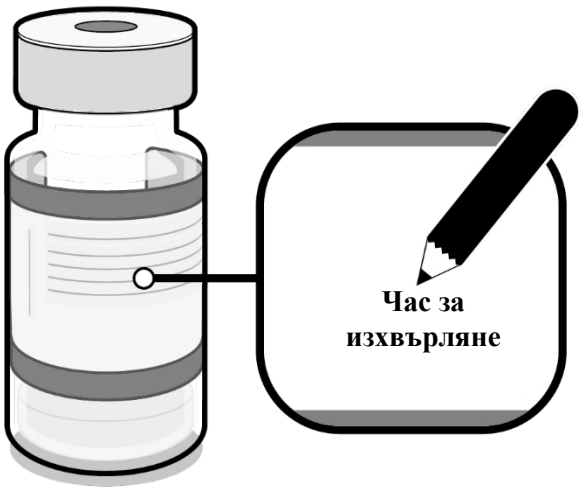
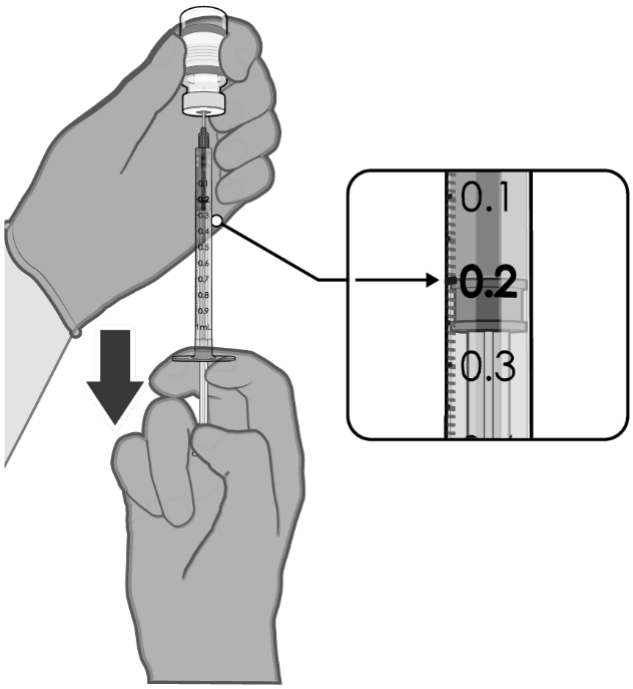
Comirnaty 10 микрограма/доза трябва да се приготви от медицински специалист, като се използва асептична техника, за да се гарантира стерилността на приготвената дисперсия.

ПРОВЕРКА НА ФЛАКОНА COMIRNATY 10 МИКРОГРАМА/ДОЗА КОНЦЕНТРАТ ЗА ИНЖЕКЦИОННА ДИСПЕРСИЯ (ДЕЦА НА 5 ДО 11 ГОДИНИ)	
 10 µg	• Проверете дали флаконът е с оранжево пластмасово капаче и оранжев контур, ограждащ етикета, и дали името на продукта е Comirnaty 10 микрограма/доза концентрат за инжекционна дисперсия. • Ако флаконът е с оранжево пластмасово капаче и оранжев контур и името на продукта е Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 микрограма)/доза концентрат за инжекционна дисперсия, моля, направете справка с кратката характеристика на продукта за тази форма. • Ако флаконът е с лилаво пластмасово капаче, моля, направете справка с кратката характеристика на продукта за Comirnaty 30 микрограма/доза концентрат за инжекционна дисперсия. • Ако флаконът е със сиво пластмасово капаче, моля, направете справка с кратката характеристика на продукта за Comirnaty 30 микрограма/доза инжекционна дисперсия, Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 микрограма)/доза инжекционна дисперсия или Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 микрограма)/доза инжекционна дисперсия. • Ако флаконът е с кафяво-червеникаво пластмасово капаче, моля, направете справка с кратката характеристика на продукта за Comirnaty 3 микрограма/доза концентрат за инжекционна дисперсия.

ПРЕДИ УПОТРЕБА НА COMIRNATY 10 МИКРОГРАМА/ДОЗА КОНЦЕНТРАТ ЗА ИНЖЕКЦИОННА ДИСПЕРСИЯ (ДЕЦА НА 5 ДО 11 ГОДИНИ)	
	• Ако многодозовият флакон се съхранява замразен, той трябва да се размрази преди употреба. Замразените флакони трябва да се пренесат в среда с температура 2°C до 8°C, за да се размразят; размразяването на една опаковка с 10 флакона може да отнеме 4 часа. Уверете се, че флаконите са напълно размразени преди употреба. • След преместване на флаконите за съхранение при 2°C до 8°C, коригирайте срока на годност върху картонената опаковка. • Неотворените флакони могат да се съхраняват до 10 седмици при 2°C до 8°C, без да се превишава отпечатаният срок на годност (Годен до:). • Възможен е също друг вариант, при който единични замразени флакони може да се размразят за 30 минути при температура до 30°C. • Преди употреба неотвореният флакон може да се съхранява до 12 часа при температура до 30°C. С размразените флакони може да се работи в условия на стайна светлина.

СМЕСВАНЕ ПРЕДИ РАЗРЕЖДАНЕ НА COMIRNATY 10 МИКРОГРАМА/ДОЗА КОНЦЕНТРАТ ЗА ИНЖЕКЦИОННА ДИСПЕРСИЯ (ДЕЦА НА 5 ДО 11 ГОДИНИ)	
 **Внимателно 10 пъти**	• Оставете размразеният флакон да достигне стайна температура и внимателно го обърнете 10 пъти преди разреждане. Не разклащайте. • Преди разреждане размразената дисперсия може да съдържа бели до почти бели непрозрачни аморфни частици.
РАЗРЕЖДАНЕ НА COMIRNATY 10 МИКРОГРАМА/ДОЗА КОНЦЕНТРАТ ЗА ИНЖЕКЦИОННА ДИСПЕРСИЯ (ДЕЦА НА 5 ДО 11 ГОДИНИ)	
 **1,3 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор**	• Размразената ваксина трябва да се разреди в нейния оригинален флакон с 1,3 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор, като се използва игла 21 G, или по-тънка, и асептична техника.

 **Изтеглете буталото до 1,3 ml, за да отстраните въздуха от флакона.**	• Изравнете налягането във флакона преди да извадите иглата от него, като изтеглите 1,3 ml въздух в изпразнената спринцовка на разредителя.
 **Внимателно 10 пъти**	• Внимателно обърнете разредената дисперсия 10 пъти. Не разклащайте. • Разредената ваксина трябва да представлява бяла до почти бяла дисперсия без видими частици. Не използвайте разредената ваксина при наличие на частици или промяна в цвета.

 **Запишете съответните дата и час.** **Да се използва в рамките на 12 часа след разреждане.**	• На разредените флакони трябва да бъдат отбелязани съответните дата и час. • След разреждане, съхранявайте при 2°C до 30°C и използвайте в рамките на 12 часа. • Не замразявайте или разклащайте разредената дисперсия. Ако е била поставена в хладилник, оставете разредената дисперсия да достигне стайна температура преди употреба.
ПРИГОТВЯНЕ НА ИНДИВИДУАЛНИ ДОЗИ 0,2 ml COMIRNATY 10 МИКРОГРАМА/ДОЗА КОНЦЕНТРАТ ЗА ИНЖЕКЦИОННА ДИСПЕРСИЯ (ДЕЦА НА 5 ДО 11 ГОДИНИ)	
 **0,2 ml разредена ваксина**	• След разреждане флаконът съдържа 2,6 ml, от които могат да се изтеглят 10 дози по 0,2 ml. • Като използвате асептична техника, почистете запушалката на флакона с тампон за еднократна употреба, напоен с антисептичен разтвор. • Изтеглете 0,2 ml Comirnaty за деца на възраст 5 до 11 години. Трябва да се използват спринцовки и/или игли с малък мъртъв (неизползваем) обем, за да се изтеглят 10 дози от един флакон. Комбинацията от спринцовка и игла с малък мъртъв обем трябва да има мъртъв обем не по-голям от 35 микролитра. Ако се използват стандартни спринцовки и игли, може да няма достатъчен обем за изтегляне на десет дози от един флакон. • Всяка доза трябва да съдържа 0,2 ml ваксина • Ако количеството на останалата във флакона ваксина не може да достави една цяла доза от 0,2 ml, изхвърлете флакона и излишния обем • Изхвърлете неизползваната ваксина в рамките на 12 часа след разреждане.

Изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Германия
тел.: +49 6131 9084-0
факс: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 21 декември 2020 г.
Дата на последно подновяване: 10 октомври 2022 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата http://www.ema.europa.eu.

▼Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Comirnaty 3 микрограма/доза концентрат за инжекционна дисперсия
иРНК ваксина срещу COVID-19 (нуклеозидно модифицирана)
COVID-19 mRNA Vaccine (nucleoside modified)

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Това е многодозов флакон с кафяво-червеникаво капаче и съдържанието му трябва да се разреди преди употреба.

Един флакон (0,4 ml) съдържа 10 дози по 0,2 ml след разреждане, вижте точки 4.2 и 6.6.

Една доза (0,2 ml) съдържа 3 микрограма тозинамеран (tozinameran), иРНК ваксина срещу COVID-19 (включена в липидни наночастици).

Тозинамеран е едноверижна, 5'-кепирана информационна РНК (иРНК), произведена с използване на безклетъчна *in vitro* транскрипция от съответните ДНК-матрици, кодиращи вирусния S (spike) протеин на SARS-CoV-2.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инжекционна дисперсия (стерилен концентрат)
Ваксината представлява бяла до почти бяла замразена дисперсия (pH: 6,9 – 7,9).

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Comirnaty 3 микрограма/доза концентрат за инжекционна дисперсия е показана за активна имунизация за превенция на заболяването COVID-19, причинено от SARS-CoV-2, на кърмачета и деца на възраст 6 месеца до 4 години.

Употребата на тази ваксина трябва да е в съответствие с официалните препоръки.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Кърмачета и деца на възраст 6 месеца до 4 години

Comirnaty 3 микрограма/доза се прилага интрамускулно след разреждане като първичен курс от 3 дози (по 0,2 ml всяка). Препоръчва се втората доза да се приложи 3 седмици след първата доза, последвано от трета доза, приложена най-малко 8 седмици след втората доза (вж. точки 4.4 и 5.1).

Ако едно дете навърши 5 години в интервала между приложението на дозите от ваксинационния курс, това дете трябва да завърши серията на същото дозово ниво от 3 микрограма.

Взаимозаменяемост

Взаимозаменяемостта на Comirnaty с ваксини срещу COVID-19 от други производители за завършване на първичния курс не е установена. Лица, на които е приложена доза Comirnaty, трябва да продължат с Comirnaty, за да завършат първичния курс.

Педиатрична популация

Предлага се педиатрична лекарствена форма за лица на възраст 5 до 11 години (т.е. на възраст 5 до под 12 години). За подробна информация, моля вижте кратката характеристика на продукта за Comirnaty 10 микрограма/доза концентрат за инжекционна дисперсия.

Безопасността и ефикасността на Comirnaty при кърмачета на възраст под 6 месеца не са установени.

Начин на приложение

Comirnaty 3 микрограма/доза концентрат за инжекционна дисперсия трябва да се прилага интрамускулно след разреждане (вж. точка 6.6).

След разреждане флаконите Comirnaty съдържат 10 дози ваксина по 0,2 ml. За да се изтеглят 10 дози от един флакон, трябва да се използват спринцовки и/или игли с малък (неизползваем) мъртъв обем. Комбинацията от спринцовка и игла с малък мъртъв обем трябва да има мъртъв обем не по-голям от 35 микролитра. Ако се използват стандартни спринцовки и игли, може да няма достатъчен обем за изтегляне на 10 дози от един флакон. Независимо от вида на спринцовката и иглата:

- Всяка доза трябва да съдържа 0,2 ml ваксина.
- Ако количеството на останалата във флакона ваксина не може да достави една цяла доза от 0,2 ml, изхвърлете флакона и излишния обем.
- Не събирайте излишъците ваксина от няколко флакона.

При кърмачета на възраст от 6 до по-малко от 12 месеца, предпочитаното място на инжектиране е предно-страничната част на бедрото. При лица на възраст 1 и повече години препоръчителното място на инжектиране е предно-страничната част на бедрото или делтоидният мускул.

Не инжектирайте ваксината интраваскуларно, подкожно или интрадермално.

Ваксината не трябва да се смесва в една и съща спринцовка с други ваксини или лекарствени продукти.

За предпазните мерки, които трябва да бъдат взети преди приложение на ваксината, вижте точка 4.4.

За указанията относно размразяването, работата и изхвърлянето на ваксината вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Общи препоръки

Свръхчувствителност и анафилаксия

Има съобщения за събития на анафилаксия. Винаги трябва да има на разположение подходящо медицинско лечение и наблюдение в случай на анафилактична реакция след приложение на ваксината.

Препоръчва се внимателно наблюдение в продължение на най-малко 15 минути след ваксинацията. Не трябва да се прилага следваща доза от ваксината на лица, получили анафилаксия след предишна доза Comirnaty.

Миокардит и перикардит

Съществува повишен риск от миокардит и перикардит след ваксинация с Comirnaty. Тези заболявания могат да се развият до няколко дни след ваксинацията и настъпват предимно в рамките на 14 дни. Те са наблюдавани по-често след втората ваксинация и по-често при юноши и по-млади мъже. Наличните данни показват, че протичането на миокардит и перикардит след ваксинацията не се различава от това при миокардит или перикардит като цяло (вж. точка 4.8).

Медицинските специалисти трябва да бъдат бдителни за признаците и симптомите на миокардит и перикардит. Ваксинираните лица (включително родителите или обгрижващите лица) трябва да бъдат инструктирани да потърсят незабавно медицинска помощ, ако развият симптоми, показателни за миокардит или перикардит, като (остра и продължителна) болка в гърдите, задух или палпитации след ваксинацията.

Медицинските специалисти трябва да направят справка с ръководствата и/или специалистите за диагностициране и лечение на това заболяване.

Реакции, свързани с тревожност

Във връзка със самия процес на ваксинация могат да възникнат реакции, свързани с тревожност, включително вазовагални реакции (синкоп), хипервентилация или реакции, свързани със стреса (напр. замаяност, палпитации, ускорена сърдечна честота, промени в кръвното налягане, парестезия, хипестезия и изпотяване). Реакциите, свързани със стреса, са преходни и отзвучават от само себе си. Хората трябва да бъдат посъветвани да информират за тези симптоми ваксиниращия ги за оценка. Важно е да се вземат предпазни мерки, за да се предотврати нараняване от припадане.

Съпътстващо заболяване

Ваксинацията трябва да се отложи при лица, страдащи от остро тежко фебрилно заболяване или остра инфекция. Наличието на лека инфекция и/или невисока температура не трябва да става причина за отлагане на ваксинацията.

Тромбоцитопения и нарушения на кръвосъсирването

Както при други интрамускулни инжекции ваксината трябва да се прилага внимателно при лица, получаващи антикоагулантна терапия или лица с тромбоцитопения или някакво нарушение на кръвосъсирването (като хемофилия), тъй като при тези лица могат да възникнат кървене или образуване на синини след интрамускулно приложение.

Имунокомпрометирани лица

Ефикасността и безопасността на ваксината не са оценени при имунокомпрометирани лица, включително тези, получаващи имуносупресивна терапия. Ефикасността на Comirnaty може да е по-ниска при имунокомпрометирани лица.

Продължителност на защитата

Продължителността на защитата, предоставяна от ваксината, не е известна, тъй като тя все още се определя в текущи клинични проучвания.

Ограничения на ефективността на ваксината

Както при всяка ваксина, ваксинацията с Comirnaty може да не защити всички ваксинирани. Лица може да не са напълно защитени до 7-мия ден след първичния курс от 3 дози ваксина.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията.

Съпътстващото приложение на Comirnaty с други ваксини не е проучено.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Comirnaty 3 микрограма/доза концентрат за инжекционна дисперсия не е предназначена за лица на възраст над 5 години.

За подробна информация относно употреба при лица на възраст над 5 години, моля, направете справка с кратката характеристика на продукта за Comirnaty 30 микрограма/доза концентрат за инжекционна дисперсия, Comirnaty 30 микрограма/доза инжекционна дисперсия или Comirnaty 10 микрограма/доза концентрат за инжекционна дисперсия.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Comirnaty не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране, каране на велосипед и работа с машини. Все пак някои от ефектите, посочени в точка 4.8, могат временно да повлияят способността за шофиране, каране на велосипед или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Кърмачета на възраст 6 до 23 месеца – след 3 дози

В анализ на Проучване 3 (фаза 2/3), 1 776 кърмачета (1 178, получили Comirnaty 3 µg и 598, получили плацебо) са на възраст 6 до 23 месеца. На базата на данни от периода на заслепено, плацебо-контролирано проследяване до датата на заключване на данните 29-ти април 2022 г., 570 кърмачета на възраст 6 до 23 месеца, получили първичен курс от 3 дози (386, получили Comirnaty 3 µg и 184, получили плацебо) са проследени за период с медиана 1,3 месеца след третата доза.

Най-честите нежелани реакции при кърмачета на възраст 6 до 23 месеца, получили която и да е доза от първичния курс, са раздразнителност (> 60%), сънливост (> 40%), понижен апетит (> 30%), чувствителност на мястото на инжектиране (> 20%), зачервяване на мястото на инжектиране и повишена температура (> 10%).

Деца на възраст 2 до 4 години – след 3 дози

В анализ на Проучване 3 (фаза 2/3) 2 750 деца (1 835, получили Comirnaty 3 µg и 915, получили плацебо) са на възраст 2 до 4 години. На базата на данни от периода на заслепено, плацебо-контролирано проследяване до датата на заключване на данните 29-ти април 2022 г., 886 деца на възраст 2 до 4 години, получили първичен курс от 3 дози (606, получили Comirnaty 3 µg и 280, получили плацебо) са проследени за период с медиана 1,4 месеца след третата доза.

Най-честите нежелани реакции при деца на възраст 2 до 4 години, получили която и да е доза от първичния курс, включват болка на мястото на инжектиране и умора (> 40%), зачервяване на мястото на инжектиране и повишена температура (> 10%).

Деца на възраст 5 до 11 години (т.е. на възраст 5 до под 12 години) – след 2 дози

В Проучване 3 общо 1 518 деца на възраст 5 до 11 години са получили най-малкото 1 доза Comirnaty 10 µg и общо 750 деца на възраст 5 до 11 години са получили плацебо. Към момента на анализа на фаза 2/3 на Проучване 3, с данни до датата на заключване на данните 6 септември 2021 г., 2 158 (95,1%) (1 444, получили Comirnaty 10 µg, и 714, получили плацебо) деца са проследявани в продължение на най-малко 2 месеца след втората доза Comirnaty 10 µg. Анализ на данните за нежелани реакции във фаза 2/3 на Проучване 3 включва още 2 379 участници [1 591, получили Comirnaty 10 µg, и 788, получили плацебо], от които 71,2% са с период на проследяване най-малко 2 седмици след Доза 2 до датата на заключване на данните 8 октомври 2021 г. Оценката на данните за безопасност в Проучване 3 продължава.

Общият профил на безопасност на Comirnaty при участници на възраст 5 до 15 години е подобен на наблюдавания при участници на възраст 16 и повече години. Най-честите нежелани реакции при деца на възраст 5 до 11 години, които са получили 2 дози, са болка на мястото на инжектиране (> 80%), умора (> 50%), главоболие (> 30%), зачервяване и подуване на мястото на инжектиране (> 20%), миалгия и втрисане (> 10%).

Деца на възраст от 5 до 11 години (т.е. от 5 до под 12 години) – след бустер доза

В подгрупа на Проучване 3 общо 401 деца на възраст от 5 до 11 години получиха бустер доза Comirnaty 10 µg най-малко 5 месеца (диапазон от 5 до 9 месеца) след завършване на първичната серия. Анализът на подгрупата фаза 2/3 на Проучване 3 се основава на данни до датата 22 март 2022 г. (медиана на времето за проследяване от 1,3 месеца).

Общият профил на безопасност за бустер дозата е подобен на наблюдаваиня след първичния курс. Най-честите нежелани реакции при деца на възраст от 5 до 11 години са болка на мястото на инжектиране (> 70%), умора (> 40%), главоболие (> 30%), миалгия, втрисане, зачервяване и подуване на мястото на инжектиране (> 10%).

Юноши на възраст 12 до 15 години – след 2 дози

При анализ на данните от дългосрочното проследяване за безопасност в Проучване 2, 2 260 юноши (1 131, ваксинирани с Comirnaty и 1 129, получили плацебо) са на възраст 12 до 15 години. От тях 1 559 юноши (786, ваксинирани с Comirnaty и 773, получили плацебо) са проследявани в продължение на ≥ 4 месеца след втората доза Comirnaty. Оценката на данните за безопасност в Проучване 2 продължава.

Общият профил на безопасност на Comirnaty при юноши на възраст 12 до 15 години е подобен на наблюдавания при участници на възраст 16 и повече години. Най-честите нежелани реакции при юноши на възраст 12 до 15 години, получили 2 дози, са болка на мястото на инжектиране (> 90%), умора и главоболие (> 70%), миалгия и втрисане (> 40%), артралгия и пирексия (>20%).

Участници на възраст 16 и повече години – след 2 дози

В Проучване 2 общо 22 026 участници на възраст 16 или повече години са получили най-малкото 1 доза Comirnaty 30 µg и общо 22 021 участници на възраст 16 или повече години са получили плацебо (включително 138 и 145 юноши на 16- и 17-годишна възраст съответно в групата с ваксината и групата с плацебо). Общо 20 519 участници на възраст 16 или повече години са получили 2 дози Comirnaty.

Към момента на анализа на Проучване 2 с дата на заключване на данните 13 март 2021 г. за плацебо-контролирания заслепен период на проследяване до датите на разслепяване на участниците, общо 25 651 (58,2%) участници (13 031, получили Comirnaty, и 12 620, получили плацебо) на възраст 16 и повече години са проследявани в продължение на ≥ 4 месеца след втората доза. Това включва общо 15 111 (7 704, получили Comirnaty, и 7 407, получили плацебо) участници от 16- до 55-годишна възраст и общо 10 540 (5 327, получили Comirnaty, и 5 213, получили плацебо) участници на възраст 56 и повече години.

Най-честите нежелани реакции при участниците на възраст 16 и повече години, получили 2 дози, са болка на мястото на инжектиране (> 80%), умора (> 60%), главоболие (> 50%), миалгия (> 40%), втрисане (> 30%), артралгия (> 20%), пирексия и подуване на мястото на инжектиране (> 10%) и обикновено са леки или умерени по интензитет и отзвучават в рамките на няколко дни след ваксинацията. Малко по-малка честота на събитията на реактогенност се свързва с по-голяма възраст.

Профилът на безопасност при 545 участници на възраст 16 и повече години, ваксинирани с Comirnaty, които са били серопозитивни за SARS-CoV-2 на изходно ниво, е подобен на наблюдавания при общата популация.

Участници на възраст 16 и повече години – след бустер доза

Една подгрупа участници във фаза 2/3 на Проучване 2 - 306 възрастни на възраст 18 до 55 години, завършили първоначалния 2-дозов курс с Comirnaty, са получили бустер доза Comirnaty приблизително 6 месеца (диапазон 4,8 до 8,0 месеца) след Доза 2.

Общият профил на безопасност за бустер дозата е подобен на наблюдавания след 2 дози. Най-честите нежелани реакции при участниците на възраст 18 до 55 години са болка на мястото на инжектиране (> 80%), умора (> 60%), главоболие (> 40%), миалгия (> 30%), втрисане и артралгия (> 20%).

В Проучване 4, плацебо-контролирано проучване с приложение на бустер доза, участници на възраст 16 и повече години, набрани от Проучване 2, са получили бустер доза Comirnaty (5 081 участници) или плацебо (5 044 участници) най-малко 6 месеца след втората доза Comirnaty. Като цяло, при участниците, които са получили бустер доза, медианата на времето на проследяване след бустер дозата до датата на заключване на данните (5 октомври 2021 г) е 2,5 месеца. Не са установени нови нежелани реакции на Comirnaty.

Бустер доза след първична ваксинация с друга разрешена за употреба ваксина срещу COVID-19

В 5 независими проучвания за употребата на бустер доза Comirnaty при лица, завършили първична ваксинация с друга разрешена за употреба ваксина срещу COVID-19 (хетероложна бустер доза), не са установени нови данни, свързани с безопасността (вж. точка 5.1).

Списък на нежелани реакции от клинични изпитвания и от постмаркетинговия опит, при лица на възраст 6 месеца и по-големи, в табличен вид

Нежеланите реакции, наблюдавани по време на клиничните проучвания, са изброени по-долу, съгласно следните категории по честота:

Много чести (≥ 1/10),
Чести (≥ 1/100 до < 1/10),
Нечести (≥ 1/1 000 до < 1/100),
Редки (≥ 1/10 000 до < 1/1 000),
Много редки (< 1/10 000),
С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 1: Нежелани реакции от клиничните проучвания на Comirnaty и от постмаркетинговия опит при лица на възраст 6 месеца и по-големи

Системо-органен клас	**Много чести (≥1/10)**	**Чести (≥1/100 до <1/10)**	**Нечести (≥1/1 000 до <1/100)**	**Редки (≥ 1/10 000 до <1/1 000)**	**Много редки (<1/10 000)**	**С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)**
Нарушения на кръвта и лимфната система			Лимфаде-нопатия[а]			
Нарушения на имунната система			Реакции на свръх-чувстви-телност (напр. обрив[и], пруритус, уртикария, ангиоедем[б]			Анафилаксия
Нарушения на метаболизма и храненето			Намален апетит[й]			
Психични нарушения	Раздразни-телност[к]		Безсъние			
Нарушения на нервната система	Главоболие; Сънливост[к]		Летаргия	Остра периферна лицева парализа[в]		Парестезия[г]; Хипестезия[г]
Сърдечни нарушения					Миокар-дит [г]; Перикар-дит[г]	
Стомашно-чревни нарушения	Диария[г]	Гадене; Повръща-не[г]				

Системо-органен клас	Много чести (≥1/10)	Чести (≥1/100 до <1/10)	Нечести (≥1/1 000 до <1/100)	Редки (≥ 1/10 000 до <1/1 000)	Много редки (<1/10 000)	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан			Хипер-хидроза; Нощни изпотява-ния			Еритема мултиформе[г]
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединител-ната тъкан	Артралгия; Миалгия		Болка в крайник[д]			
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Болка на мястото на инжекти-ране; Чувстви-телност на мястото на инжекти-ране[к]; Умора; Втрисане; Пирексия[е]; Оток на мястото на инжекти-ране	Зачервя-ване на мястото на инжекти-ране[з]	Астения; Неразпо-ложение; Пруритус на мястото на инжек-тиране			Обширен оток на ваксинирания крайник[г]; Оток на лицето[ж]

а. По-висока честота на лимфаденопатия е наблюдавана при участници от 5 до 11-годишна възраст в Проучване 3 (2,5% спрямо 0,9%) и при участници на 16 и повече години в Проучване 4 (2,8% спрямо 0,4%), получили бустер доза, в сравнение с участниците, получили 2 дози.

б. Категорията по честота за ангиоедем е "редки".

в. През периода на проследяването за безопасност на клиничното проучване, до 14 ноември 2020 г., остра периферна лицева парализа е съобщена от четирима участници в групата с иРНК ваксината срещу COVID-19. Появата на лицева парализа е на Ден 37 след Доза 1 (Доза 2 не е приложена на участника) и Дни 3, 9 и 48 след Доза 2. Няма съобщения за случаи на остра периферна лицева парализа в групата с плацебо.

г. Нежелана реакция, установена след разрешаване за употреба.

д. Отнася се за ръката, на която е поставена ваксината.

е. По-голяма честота на пирексия е наблюдавана след втората доза в сравнение с първата доза.

ж. Съобщава се за оток на лицето при реципиенти на ваксината, на които е бил инжектиран дермален филър през постмаркетинговия период.

з. Зачервяване на мястото на инжектиране възниква с по-голяма честота (много чести) при участници на възраст 6 месеца до 11 години.

и. Категорията по честота за обрив е „чести" при участници на възраст 6 до 23 месеца.

й Категорията по честота за понижен апетит е „много чести" при участници на възраст 6 до 23 месеца.

к „Раздразнителност", „чувствителност на мястото на инжектиране" и „сънливост" се отнасят за участници на възраст 6 до 23 месеца.

Описание на избрани нежелани реакции

Миокардит и перикардит

Повишеният риск от миокардит след ваксинация с Comirnaty е най-висок при юноши и по-млади мъже (вж. точка 4.4).

Две големи фармакоепидемиологични проучвания, проведени в Европа оценяват по-високия риск от миокардит при юноши и по-млади мъже след втората доза Comirnaty. Едно проучване показва, че за период от 7 дни след втората доза има около 0,265 (95% ДИ: 0,255 - 0,275) допълнителни случая на миокардит на 10 000 при 12-29-годишни юноши и мъже, в сравнение с хора без експозиция. В друго проучване за период от 28 дни след втората доза има 0,56 (95% ДИ: 0,37 - 0,74) допълнителни случая на миокардит на 10 000 при 16 до 24-годишни юноши и мъже, в сравнение с хора без експозиция.

Ограничени данни показват, че рискът от миокардит и перикардит след ваксинация с Comirnaty при деца на възраст от 5 до 11 години изглежда по-нисък, отколкото при тези на възраст от 12 до 17 години.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V и да включат партидния номер, ако е наличен.

4.9 Предозиране

Има налични данни за предозиране при 52-ма участници, включени в клиничното изпитване, които поради грешка в разреждането са получили 58 микрограма Comirnaty. Ваксинираните не съобщават за повишена реактогенност или нежелани реакции.

В случай на предозиране се препоръчва проследяване на жизнените функции и възможно симптоматично лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: ваксини, други вирусни ваксини, АТС код: J07BX03

Механизъм на действие

Нуклеозидно модифицираната информационна РНК в Comirnaty е под формата на липидни наночастици, което позволява доставянето на нереплицираща се РНК в клетките гостоприемници, за да насочи преходната експресия на S антигена на SARS-CoV-2. иРНК кодира мембранно закотвен, пълноверижен S (spike) протеин с две точкови мутации в централната част на спиралата. Мутацията на тези две аминокиселини до пролин стабилизира S (spike) протеина в антигенно предпочитана префузионна структура. Ваксината предизвиква както производство на неутрализиращи антитела, така и клетъчен имунен отговор към S (spike) антигена, което може да допринесе за защита срещу COVID-19.

Ефикасност

Проучване 2 е многоцентрово, многонационално, рандомизирано, плацебо-контролирано, заслепено за наблюдателя проучване фаза 1/2/3 за установяване на дозата, селекция на кандидати за ваксина и ефикасност при участници на възраст 12 и повече години. Рандомизацията е стратифицирана по възраст: 12- до 15-годишна възраст, 16- до 55-годишна възраст, или на възраст 56 и повече години, с минимум 40% от участниците в групата ≥56 години. От проучването са изключени участници, които са имунокомпрометирани, и участници с предишна клинична или микробиологична диагноза за COVID-19. Включени са участници с вече съществуващо стабилно заболяване, определено като заболяване, което не налага значима промяна в терапията или хоспитализация поради влошаване на заболяването през 6-те седмици преди включването, като участници с известна стабилна инфекция с човешки имунодефицитен вирус (HIV), вируса на хепатит C (HCV) или вируса на хепатит B (HBV).

Ефикасност при участници на възраст 16 и повече години – след 2 дози

В частта фаза 2/3 на Проучване 2, на базата на натрупани данни до 14 ноември 2020 г., приблизително 44 000 участници са рандомизирани поравно и трябва да получат 2 дози иРНК ваксина срещу COVID-19 или плацебо. Анализът за ефикасност включва участници, на които втората ваксинация е направена в рамките на 19 до 42 дни след първата ваксинация. Повечето (93,1%) ваксинирани са получили втората доза 19 до 23 дни след Доза 1. Планирано е участниците да бъдат проследявани до 24 месеца след Доза 2 за оценка на безопасността и ефикасността срещу COVID-19. В клиничното проучване от участниците се е изисквало да съблюдават интервал от минимум 14 дни преди и след приложението на противогрипна ваксина, за да получат или плацебо, или иРНК ваксина срещу COVID-19. В клиничното проучване от участниците се е изисквало да съблюдават интервал от минимум 60 дни преди или след като са им били приложени кръвни продукти/продукти от кръвна плазма или имуноглобулини в рамките на времето до завършване на проучването, за да получат или плацебо, или иРНК ваксина срещу COVID-19.

Популацията за анализ на първичната точка за ефикасност включва 36 621 участници на възраст 12 и повече години (18 242 в групата с иРНК ваксината срещу COVID-19 и 18 379 в групата с плацебо), без данни за предишна инфекция със SARS-CoV-2 до 7 дни след втората доза. Допълнително има 134 участници на възраст между 16 и 17 години (66 в групата с иРНК ваксината срещу COVID-19 и 68 в групата с плацебо) и 1 616 участници - на възраст 75 и повече години (804 в групата с иРНК ваксината срещу COVID-19 и 812 в групата с плацебо).

Към момента на първичния анализ за ефикасност участниците са проследявани за симптоми на COVID-19 в продължение на общо 2 214 човекогодини в групата с иРНК ваксината срещу COVID-19 и общо 2 222 човекогодини в групата с плацебо.

Няма клинично значими разлики в общата ефикасност на ваксината при участници с риск от тежка форма на COVID-19, включително тези с 1 или повече съпътстващи заболявания, които увеличават риска от тежка форма на COVID-19 (напр. астма, индекс на телесната маса (ИТМ) ≥30 kg/m^2, хронично белодробно заболяване, захарен диабет, хипертония).

Информацията относно ефикасността на ваксината е представена в Таблица 2.

Таблица 2: Ефикасност на ваксината – първа поява на COVID-19 от 7-мия ден след Доза 2, по възрастови подгрупи – участници без данни за инфекция преди 7-мия ден след Доза 2 – популация, оценима за ефикасност (7 дни)

Първа поява на COVID-19 от 7-мия ден след Доза 2 при участници без данни за предишна инфекция със SARS-CoV-2*			
Подгрупа	**иРНК ваксина срещу COVID-19 N[а] = 18 198 Случаи n1[б] Период на наблюдение[в] (n2[г])**	**Плацебо N[а] = 18 325 Случаи n1[б] Период на наблюдение[в] (n2[г])**	**Ефикасност на ваксината, % (95% ДИ)[д]**
Всички участници	8 2,214 (17 411)	162 2,222 (17 511)	95,0 (90,0; 97,9)
16 до 64 години	7 1,706 (13 549)	143 1,710 (13 618)	95,1 (89,6; 98,1)
на възраст 65 и повече години	1 0,508 (3 848)	19 0,511 (3 880)	94,7 (66,7; 99,9)
65 до 74 години	1 0,406 (3 074)	14 0,406 (3 095)	92,9 (53,1; 99,8)
на възраст 75 и повече години	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1; 100,0)

Забележка: Потвърдените случаи са определени чрез полимеразна верижна реакция с обратна транскриптаза (Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction, RT-PCR) и поне 1 симптом, съответстващ на COVID-19 [*Определение за случай: (поне 1 от) повишена температура, новопоявила се или засилена кашлица, новопоявил се или засилен задух, втрисане, новопоявила се или увеличена болка в мускулите, новопоявила се загуба на вкус или мирис, възпалено гърло, диария или повръщане.]

* В анализа са включени участници без серологични и вирусологични данни (преди 7-мия ден след последната доза) за минала инфекция със SARS-CoV-2 (т.е. отрицателни за антитела с N-свързване [серум] на Визита 1 и неоткрит SARS-CoV-2 с тест за амплификация на нуклеинова киселина (nucleic acid amplification tests, NAAT) [назална натривка] на Визити 1 и 2) и с отрицателен резултат от NAAT (назална натривка) при всяка непланирана визита преди 7-мия ден след Доза 2.

а. N = Брой участници в посочената група.

б. n1 = Брой участници, отговарящи на определението за крайната точка.

в. Общ период на наблюдение в хиляди (1 000) човекогодини за дадената крайна точка при всички участници във всяка рискова група по отношение на крайната точка. Времевият период за натрупване на случаи на COVID-19 е от 7-мия ден след Доза 2 до края на периода на наблюдение.

г. n2 = брой на участниците в риск по отношение на крайната точка.

д. Двустранният доверителен интервал (ДИ) за ефикасност на ваксината е получен на базата на метода на Clopper и Pearson, коригиран спрямо времето на наблюдение. ДИ не е коригиран за множествени анализи.

Ефикасността на иРНК ваксината срещу COVID-19 при превенцията на първа поява на COVID-19 от 7-мия ден след Доза 2, в сравнение с плацебо, е 94,6% (95% доверителен интервал от 89,6% до 97, 6%) при участници на 16 и повече години със или без доказателства за предишна инфекция със SARS-CoV-2.

Допълнително един подгрупов анализ на първичната крайна точка показва сходни оценки на точката за ефикасност в групите по пол, етническа принадлежност и участници със съпътстващи заболявания, свързани с висок риск от тежка форма на COVID-19.

Извършени са актуализирани анализи за ефикасност при наличието на допълнителни, потвърдени случаи на COVID-19, натрупали се по време на заслепеното плацебо-контролирано проследяване, обхващащо периода до 6 месеца след Доза 2 в популацията за ефикасност.

Актуализираната информация за ефикасността на ваксината е представена в Таблица 3.

Таблица 3: Ефикасност на ваксината – първа поява на COVID-19 от 7-мия ден след Доза 2, по възрастови подгрупи – участници без данни за предишна инфекция със SARS-CoV-2* преди 7-мия ден след Доза 2 – популация, оценима за ефикасност (7 дни), по време на плацебо-контролирания период на проследяване

Подгрупа	иРНК ваксина срещу COVID-19 N[а]=20 998 Случаи n1[б] Период на наблюдение[в] (n2[г])	Плацебо N[а]=21 096 Случаи n1[б] Период на наблюдение[в] (n2[г])	Ефикасност на ваксината, % (95% ДИ[д])
Всички участници[е]	77 6,247 (20 712)	850 6,003 (20 713)	91,3 (89,0; 93,2)
16 до 64 години	70 4,859 (15 519)	710 4,654 (15 515)	90,6 (87,9; 92,7)
на възраст 65 и повече години	7 1,233 (4 192)	124 1,202 (4 226)	94,5 (88,3; 97,8)
65 до 74 години	6 0,994 (3 350)	98 0,966 (3 379)	94,1 (86,6; 97,9)
на възраст 75 и повече години	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

Забележка: Потвърдените случаи са определени чрез полимеразна верижна реакция с обратна транскриптаза (Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction, RT-PCR) и поне 1 симптом, съответстващ на COVID-19 (симптомите включват: повишена температура; новопоявила се или засилила се кашлица; новопоявил се или засилил се задух; втрисане; новопоявила се или увеличила се болка в мускулите; новопоявила се загуба на вкус или мирис; възпалено гърло; диария; повръщане).

* В анализа са включени участници без данни за минала инфекция със SARS-CoV-2 (т.е. отрицателни за антитела с N-свързване [серум] на Визита 1 и неоткрит SARS-CoV-2 с NAAT [назална натривка] на Визити 1 и 2) и с отрицателен резултат от NAAT (назална натривка) при всяка непланирана визита преди 7-мия ден след Доза 2.

а. N = Брой участници в посочената група.

б. n1 = Брой участници, отговарящи на определението за крайната точка.

в. Общ период на наблюдение в хиляди (1 000) човекогодини за дадената крайна точка при всички участници във всяка рискова група по отношение на крайната точка. Времевият период за натрупване на случаи на COVID-19 е от 7-мия ден след Доза 2 до края на периода на наблюдение.

г. n2 = брой на участниците в риск по отношение на крайната точка.

д. Двустранният 95%-ен доверителен интервал (ДИ) за ефикасност на ваксината е получен на базата на метода на Clopper и Pearson, коригиран спрямо времето на наблюдение.

е. Включва потвърдени случаи при участници на възраст 12 до 15 години: 0 в групата с иРНК ваксината срещу COVID-19; 16 в групата с плацебо.

В актуализираните анализи за ефикасност, ефикасността на иРНК ваксината срещу COVID-19 при превенцията на поява на COVID-19 от 7-мия след Доза 2 в сравнение с плацебо е 91,1% (95% ДИ от 88,8% до 93,0%) при участниците в популацията, оценима за ефикасност, със или без данни за предишна инфекция със SARS-CoV-2.

Допълнително актуализираните анализи за ефикасност по подгрупи показват сходни точкови оценки за ефикасност в групите по пол, етническа принадлежност, географско положение и при участниците със съпътстващи заболявания и затлъстяване, свързани с висок риск от тежка форма на COVID-19.

Ефикасност срещу тежка форма на COVID-19

Актуализиран анализ на вторичните крайни точки за ефикасност подкрепя ползата от иРНК ваксината срещу COVID-19. Ваксината предотвратява тежка форма на COVID-19.

От 13 март 2021 г. ефикасността на ваксината срещу тежка форма на COVID-19 е представена само за участници със или без предишна инфекция със SARS-CoV-2 (Таблица 4), тъй като броят на случаите на COVID-19 при участници без предишна инфекция със SARS-CoV-2 е същият като този при участници със или без предишна инфекция със SARS-CoV-2 и в двете групи – на иРНК ваксината срещу COVID-19 и на плацебо.

Таблица 4: Ефикасност на ваксината – първа поява на тежка форма на COVID-19 при участници със или без предишна инфекция със SARS-CoV-2 на базата на определението на Агенцията за контрол на храните и лекарствата (Food and Drug Administration, FDA)* след Доза 1 или от 7-мия ден след Доза 2 в периода на проследяване на плацебо-контролираното проучване

	иРНК ваксина срещу COVID-19 Случаи n1[а] Период на наблюдение (n2[б])	**Плацебо Случаи n1[а] Период на наблюдение (n2[б])**	**Ефикасност на ваксината, % (95% ДИ[в])**
След Доза 1[г]	1 8,439[д] (22 505)	30 8,288[д] (22 435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 дни след Доза 2[е]	1 6,522[ж] (21 649)	21 6,404[ж] (21 730)	95,3 (70,9; 99,9)

Забележка: Потвърдените случаи са определени чрез полимеразна верижна реакция с обратна транскриптаза (Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction, RT-PCR) и поне 1 симптом, съответстващ на COVID-19 (симптомите включват: повишена температура; новопоявила се или засилила се кашлица; новопоявил се или засилил се задух; втрисане; новопоявила се или увеличила се болка в мускулите; новопоявила се загуба на вкус или мирис; възпалено гърло; диария; повръщане).

* Тежка форма на COVID-19, както е определено от FDA, е потвърден COVID-19 и наличие на най-малко 1 от следните:

- Клинични признаци в покой, показателни за тежко системно заболяване (дихателна честота ≥30 вдишвания в минута, сърдечна честота ≥125 удара в минута, кислородна сатурация ≤93% на стаен въздух на морското равнище или съотношение на артериалното парциално налягане на кислорода към фракцията вдишан кислород <300 mm Hg);
- Дихателна недостатъчност [определена като нужда от подаване на кислород с висок поток, неинвазивна вентилация, механична вентилация или екстракорпорална мембранна оксигенация (extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)];
- Данни за шоково състояние (систолично кръвно налягане < 90 mm Hg, диастолично кръвно налягане < 60 mm Hg или нужда от вазопресори);
- Значима остра бъбречна, чернодробна или неврологична дисфункция;
- Приемане в отделение за интензивни грижи;
- Смърт.

а. n1 = Брой участници, отговарящи на определението за крайната точка.

б. n2 = Брой на участниците в риск по отношение на крайната точка.

в. Двустранният доверителен интервал (ДИ) за ефикасността на ваксината е получен на базата на метода на Clopper и Pearson, коригиран спрямо времето на наблюдение.

г. Ефикасност, оценена на базата на цялата налична (модифицирана intent-to-treat) популация от участници, получили Доза 1, за оценка на ефикасността, която включва всички рандомизирани участници, получили най-малкото 1 доза от изпитваната интервенция.

д. Общ период на наблюдение в хиляди (1 000) човекогодини за дадената крайна точка при всички участници във всяка рискова група по отношение на крайната точка. Времевият период за натрупване на случаи на COVID-19 е от Доза 1 до края на периода на наблюдение.

е Ефикасност, оценена на базата на популацията, оценима за ефикасност (на 7-мия ден), която включва всички подходящи рандомизирани участници, получили всички дози от изпитваната интервенция, както са рандомизирани в предварително определения прозорец, без други съществени отклонения от протокола, както е определено от клиницист.

ж. Общ период на наблюдение в хиляди (1 000) човекогодини за дадената крайна точка при всички участници във всяка рискова група по отношение на крайната точка. Времевият период за натрупване на случаи на COVID-19 е от 7-мия ден след Доза 2 до края на периода на наблюдение.

Ефикасност и имуногенност при юноши на възраст 12 до 15 години – след 2 дози

При първоначален анализ на Проучване 2 при юноши на възраст 12 до 15 години (с медиана на продължителността на проследяване >2 месеца след Доза 2) без данни за предишна инфекция, няма случаи при 1005 участници, получили ваксината, и има 16 случая при 978 участници, получили плацебо. Точковата оценка за ефикасност е 100% (95% доверителен интервал 75,3; 100,0). При участници със или без данни за предишна инфекция има 0 случая при 1119-те участници, получили ваксината, и 18 случая при 1110-те участници, получили плацебо. Това също показва, че точковата оценка за ефикасност е 100% (95% доверителен интервал 78,1; 100,0).

Актуализирани анализи за ефикасност са направени при допълнително потвърдени случаи на COVID-19, възникнали до 6 месеца след Доза 2 по време на заслепеното плацебо-контролирано проследяване в популацията за ефикасност.

В актуализирания анализ за ефикасност на Проучване 2 при юноши на възраст 12 до 15 години, без данни за предишна инфекция, случаи на заболяване не са наблюдавани при 1 057 участници, получили ваксината, а при 1 030 получили плацебо има 28 случая. Точковата оценка за ефикасност е 100% (95% доверителен интервал 86,8; 100,0). При участници със или без данни за предишна инфекция има 0 случая при 1 119 получили ваксината, а при 1 109 участници, получили плацебо има 30 случая. Това също показва, че точковата оценка за ефикасност е 100% (95% доверителен интервал 87,5, 100,0).

В Проучване 2 е проведен анализ на титрите на неутрализиращите антитела срещу SARS-CoV-2 1 месец след Доза 2 при избрана на случаен принцип подгрупа участници без серологични или вирусологични данни за минала инфекция със SARS-CoV-2 до 1 месец след Доза 2, сравняващ отговора при юноши на възраст 12 до 15 години (n = 190) с този при участници на възраст 16 до 25 години (n = 170).

Съотношението на средно геометричните титри (geometric mean titres, GMT) при възрастовата група 12 до 15 години спрямо възрастовата група 16 до 25 години е 1,76, с 2-странен 95% ДИ 1,47 до 2,10. Следователно е достигнат критерият за не по-малка ефикасност, който е съотношение 1,5 , тъй като долната граница на 2-странния 95% ДИ за средно геометричното съотношение (geometric mean ratio, GMR) е >0,67.

Ефикасност и имуногенност при деца на възраст 5 до 11 години (т.е. на възраст 5 до под 12 години) – след 2 дози

Проучване 3 е проучване фаза 1/2/3, включващо част, която е открито проучване (фаза 1) за определяне на дозата на ваксината и част (фаза 2/3), която е многоцентрово, многонационално, рандомизирано, контролирано с физиологичен разтвор като плацебо, заслепено за изследователя проучване, в което са включени участници на възраст 5 до 11 години. Повечето (94,4%) от рандомизираните ваксинирани участници са получили втора доза 19 до 23 дни след Доза 1.

Дескриптивните резултати за ефикасността на ваксината при деца на възраст 5 до 11 години без данни за предишна инфекция със SARS-CoV-2 са представени в Таблица 5. Не са наблюдавани случаи на COVID-19 нито в групата с ваксината, нито в групата с плацебо при участници с данни за предишна инфекция със SARS-CoV-2.

Таблица 5: Ефикасност на ваксината – първа поява на COVID-19 от 7-мия ден след Доза 2: участници без данни за инфекция преди 7-мия ден след Доза 2 – фаза 2/3 –популация, оценима за ефикасност, състояща се от деца на възраст 5 до 11 години

Първа поява на COVID-19 от 7-мия ден след Доза 2 при деца на възраст 5 до 11 години без данни за предишна инфекция със SARS-CoV-2*			
	иРНК ваксина срещу COVID-19 10 µg/доза Nᵃ=1305 Случаи n1ᵇ Период на наблюдениеᵛ (n2ᵍ)	**Плацебо Nᵃ=663 Случаи n1ᵇ Период на наблюдениеᵛ (n2ᵍ)**	**Ефикасност на ваксината % (95% ДИ)**
Деца на възраст 5 до 11 години	3 0,322 (1273)	16 0,159 (637)	90,7 (67,7; 98,3)

Забележка: Потвърдените случаи са определени чрез полимеразна верижна реакция с обратна транскриптаза (Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction, RT-PCR) и поне 1 симптом, съответстващ на COVID-19 (симптомите включват: повишена температура; новопоявила се или засилила се кашлица; новопоявил се или засилил се задух; втрисане; новопоявила се или увеличила се болка в мускулите; новопоявила се загуба на вкус или мирис; възпалено гърло; диария; повръщане).

* В анализа са включени участници без данни за минала инфекция със SARS-CoV-2 (т.е. отрицателни за антитела с N-свързване [серум] на Визита 1 и неоткрит SARS-CoV-2 с NAAT [назална натривка] на Визити 1 и 2), и с отрицателен резултат от NAAT (назална натривка) при всяка непланирана визита преди 7-мия ден след Доза 2.

а. N = Брой участници в посочената група.

б. n1 = Брой участници, отговарящи на определението за крайната точка.

в. Общ период на наблюдение в хиляди (1 000) човекогодини за дадената крайна точка при всички участници във всяка рискова група по отношение на крайната точка. Времевият период за натрупване на случаи на COVID-19 е от 7-мия ден след Доза 2 до края на периода на наблюдение.

г. n2 = Брой на участниците в риск по отношение на крайната точка.

В Проучване 3 при анализ на титрите на неутрализиращите антитела срещу SARS-CoV-2, намаляващи вирусната активност с 50% (NT50), 1 месец след Доза 2 при избрана на случаен принцип подгрупа участници е демонстрирана ефективност с помощта на „имунологичен бриджинг“ на имунни отговори за сравнение на деца на възраст 5 до 11 години (т.е. на възраст 5 до под 12 години) в частта фаза 2/3 на Проучване 3 с участници на възраст 16 до 25 години в частта фаза 2/3 на Проучване 2, които са без серологични или вирусологични данни за минала инфекция със SARS-CoV-2 до 1 месец след Доза 2 и които отговарят на предварително определените критерии за „имунологичен бриджинг“ както по отношение на средно геометричното съотношение (geometric mean ratio, GMR), така и по отношение на разликата в серологичния отговор, определен като постигане на най-малко 4 пъти повишение на SARS-CoV-2 NT50 от изходно ниво (преди Доза 1).

GMR на SARS-CoV-2 NT50 1 месец след Доза 2 при деца на възраст 5 до 11 години (т.е. на възраст 5 до под 12 години) спрямо това при млади възрастни на възраст 16 до 25 години е 1,04 (2-странен 95% ДИ: 0,93; 1,18). Сред участниците без предишни данни за инфекция със SARS-CoV-2 до 1 месец след Доза 2, 99,2% от децата на възраст 5 до 11 години и 99,2% от участниците на възраст 16 до 25 години имат серологичен отговор на 1-вия месец след Доза 2. Разликата в съотношението на участниците със серологичен отговор между 2-те възрастови групи (деца – млади възрастни) е 0,0% (2-странен 95% ДИ: -2,0%, 2,2%). Тази информация е представена в Таблица 6.

Таблица 6: Обобщение на средно геометричното съотношение на титрите на неутрализиращите антитела, намаляващи вирусната активност с 50%, и разликата в процентите на участници със серологичен отговор – сравнение между деца на възраст 5 до 11 години (Проучване 3) и участници на възраст 16 до 25 години (Проучване 2) – участници без данни за инфекция до 1 месец след Доза 2 – подгрупа за „имунологичен бриджинг“ – фаза 2/3 –популация, оценима за имуногенност

		иРНК ваксина срещу COVID-19			
		10 µg/доза 5 до 11 години N[а]=264	**30 µg/доза 16 до 25 години N[а]=253**	**5 до 11 години/ 16 до 25 години**	
	Времева точка[б]	**GMT[в] (95% ДИ[в])**	**GMT[в] (95% ДИ[в])**	**GMR[г] (95% ДИ[г])**	**Постигната цел при „имуно-бриджинг”[д] (Д/Н)**
Средно геометричен титър на неутрализи-ращите антитела, намаляващ вирусната активност с 50%[е] (GMT[в])	1 месец след Доза 2	1197,6 (1106,1; 1296,6)	1146,5 (1045,5; 1257,2)	1,04 (0,93; 1,18)	Д
	Времева точка[б]	**n[ж] (%) (95% ДИ[з])**	**n[ж] (%) (95% ДИ[з])**	**Разлика %[и] (95% ДИ[й])**	**Постигната цел при „имуно-бриджинг[к] (Д/Н)**
Степен на серологичен отговор (%) при титър на неутрализи-ращите антитела, намаляващ вирусната активност с 50%[е]	1 месец след Доза 2	262 (99,2) (97,3; 99,9)	251 (99,2) (97,2; 99,9)	0,0 (-2,0; 2,2)	Д

Съкращения: ДИ = доверителен интервал; GMR = средно геометрично съотношение; GMT = средно геометричен титър; LLOQ = долна граница на количествено определяне; NAAT = тест за амплификация на нуклеинови киселини; NT50 = титър на неутрализиращите антитела, намаляващ вирусната активност с 50%; SARS-CoV-2 = тежък остър респираторен синдром коронавирус 2.

Забележка: В анализа са включени участници без серологични или вирусологични данни (при вземане на кръв до 1 месец след Доза 2) за минала инфекция със SARS-CoV-2 (т.е. отрицателни за антитела с N-свързване [серум] на Визита за Доза 1 и 1 месец след Доза 2, неоткрит SARS-CoV-2 с NAAT [назална натривка] на Визитите за Доза 1 и Доза 2 и с отрицателен резултат от NAAT (назална натривка) при вземане на кръв на всяка непланирана визита до един месец след Доза 2), както и без анамнеза за COVID-19.

Забележка: Серологичният отговор се дефинира като постигане на ≥4 пъти повишение от изходно ниво (преди Доза 1). Ако стойността при измерването на изходното ниво е под LLOQ, резултат от анализ след ваксинацията ≥4 × LLOQ се счита за серологичен отговор.

a. N = Брой участници с валидни и ясни резултати от теста преди ваксинацията и 1 месец след Доза 2. Тези стойности също така са знаменатели, използвани при процентните изчисления за степента на серологичен отговор.

б. Определено по протокол време за вземане на кръвни проби.
в. GMT и 2-странните 95% ДИ са изчислени чрез степенуване на средната логаритмична стойност на титрите и съответните ДИ (на базата на разпределението на Student t). Резултатите от анализа под LLOQ са зададени като 0,5 × LLOQ.
г. GMR и 2-странните 95% ДИ са изчислени чрез степенуване на средната разлика в логаритмичните стойности на титрите (възраст 5 до 11 години минус възраст 16 до 25 години) и съответния ДИ (на базата на разпределението на Student t).
д. „Имунологочен бриджинг“ на базата на GMT е декларирана, ако долната граница на 2-странния 95% ДИ за GMR е по-голяма от 0,67 и точковата оценка на GMR ≥0,8.
е. SARS-CoV-2 NT50 е определен с помощта на тест за микронеутрализация на SARS-CoV-2 mNeonGreen вирус. При анализа се използва флуоресцентен репортер вирус, получен от щама USA_WA1/2020, и вирусната неутрализация се отчита във Vero клетъчни монослоеве. NT50 на пробите се определя като реципрочното серумно разреждане, при което 50% от вируса се неутрализира.
ж. n = Брой участници със серологичен отговор на базата на NT50 1 месец след Доза 2.
з. Точен 2-странен ДИ, базиран на метода на Clopper и Pearson.
и. Разлика в съотношенията, изразени като процент (възраст 5 до 11 години минус възраст 16 до 25 години).
й. 2-странен ДИ, базиран на метода на Miettinen и Nurminen за разликата в съотношенията, изразена като процент.
к. „Имунологичен бриджинг“, базиран на степента на серологичен отговор, е установен, ако долната граница на 2-странния 95% ДИ за разликата в серологичния отговор е по-голяма от -10,0%.

Имуногренност при деца на възраст от 5 до 11 години (т.е. 5 до под 12-годишна възраст) – след бустер доза

Бустер доза Comirnaty е дадена на 401 произволно избрани участници в Проучване 3. Ефективността на бустер доза при възраст от 5 до 11 години се определя от имуногенността. Тази имуногенност бе оценена чрез NT50 спрямо референтния щам на SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020). Анализи на NT50 1 месец след бустер доза в сравнение с преди бустер доза демонстрират съществено увеличение на GMTs при лица от 5 до 11-годишна възраст, които не са имали серологични или вирусологични доказателства за минала SARS-CoV-2 инфекция до 1 месец след доза 2 и бустер доза. Този анализ е обобщен в таблица 7.

Таблица 7: Обобщение на средно геометричните титри – NT50 – участници без доказателства за инфекция – фаза 2/3 – набор имуногенност – от 5 до 11-годишна възраст –популация оценима за имуногенност

	Времева точка за вземане на проба[а]		
Анализ	**1 месец след бустер доза ($n^{б}$=67)** **GMT[в] (95% CI[в])**	**1 месец след доза 2 ($n^{б}$=96)** **GMT[в] (95% CI[в])**	**1 месец след бустер доза/ 1 месец след доза 2** **GMR[г] (95% CI[г])**
Тест за неутрализация на SARS-CoV-2 - NT50 (титър)	2 720,9 (2 280,1; 3 247,0)	1 253,9 (1 116,0; 1 408,9)	2,17 (1,76; 2,68)

Съкращения: ДИ = доверителен интервал; GMR = средно геометрично съотношение; GMT = средно геометричен титър; LLOQ = долна граница на количествено определяне; NAAT = тест за амплификация на нуклеинови киселини; NT50 = титър на неутрализиращите антитела, намаляващ вирусната активност с 50%; SARS-CoV-2 = тежък остър респираторен синдром коронавирус 2.

а. Определено по протокол време за вземане на кръвни проби.

б. n = Брой участници с валидни и ясни резултати от теста за посочения анализ при дадената доза/в дадената времева точка за вземане на проба.

в. GMT и 2- странните 95% ДИ са изчислени чрез степенуване на средната логаритмична стойност на титрите и съответните ДИ (на базата на разпределението на Student t). Резултатите от анализа под LLOQ са зададени като 0,5 × LLOQ.

г. GMR и 2 странните 95% ДИ са изчислени чрез степенуване на средната разлика в логаритмичните стойности на титрите (1-месечна пост-бустера доза минус 1-месечна след доза 2) и съответния ДИ (на базата на разпределението на Student t).

Ефикасност и имуногенност на първичен курс от 3 дози при кърмачета и деца на възраст 6 месеца до 4 години

Анализът за ефикасност при Проучване 3 е извършен в комбинираната популация от участници на възраст 6 месеца до 4 години на базата на потвърдени случаи сред 873 участници в групата с иРНК ваксина срещу COVID-19 и 381 участници в групата с плацебо (съотношение при рандомизацията 2:1), получили всичките 3 дози от интервенцията по проучването по времето на периода на заслепено проследяване, когато вариантът Omicron на SARS-CoV-2 (BA.1) е доминиращ циркулиращ вариант (дата на заключване на данните 17 юни 2022 г.).

Резултатите за ефикасността на ваксината след Доза 3 при участници на възраст 6 месеца до 4 години са представени в Таблица 8.

Таблица 8: Ефикасност на ваксината –първа поява на COVID-19 от 7-мия ден след Доза 3 – период на заслепено проследяване – участници със и без данни за инфекция преди 7-мия ден след Доза 3 – фаза 2/3 – на възраст 6 месеца до 4 години – популация, оценима за ефикасност (след 3 дози)

Първа поява на COVID-19 от 7-мия ден след Доза 3 при участници без данни за предишна инфекция със SARS-CoV-2*			
Подгрупа	**иРНК ваксина срещу COVID-19 3 µg/доза N[а]=873 Случаи n1[b] Период на наблюдение[в] (n2[г])**	**Плацебо N[а]=381 Случаи n1[b] Период на наблюдение[в] (n2[г])**	**Ефикасност на ваксината % (95% ДИ[д])**
6 месеца до 4 години[д]	13 0,124 (794)	21 0,054 (351)	73,2 (43,8; 87,6)
2 до 4 години	9 0,081 (498)	13 0,033 (204)	71,8 (28,6; 89,4)
6 месеца до 23 месеца	4 0,042 (296)	8 0,020 (147)	75,8 (9,7; 94,7)

Съкращения: NAAT = тест за амплификация на нуклеинови киселини; N-свързване = свързване с нуклеопротеина на SARS-CoV-2; SARS-CoV-2 = тежък остър респираторен синдром коронавирус 2; VE = ефикасност на ваксината.

* В анализа са включени участници без серологични или вирусологични данни (преди 7-мия ден след Доза 3) за минала инфекция със SARS-CoV-2 (т.е. отрицателни за антитела с N-свързване [серум] на Визитите за Доза 1, 1 месец след Доза 2 (ако са налични) и за Доза 3 (ако са налични), неоткрит SARS-CoV-2 с NAAT [назална натривка] на визитите по проучването за Доза 1, Доза 2 и Доза 3 и с отрицателен резултат от NAAT [назална натривка] на всяка непланирана визита преди 7-мия ден след Доза 3), както и без анамнеза за COVID-19.

а. N = брой участници в посочената група.

б. n1 = Брой участници, отговарящи на определението за крайната точка..

в. Общ период на наблюдение в хиляди (1 000) човекогодини за дадената крайна точка при всички участници във всяка рискова група по отношение на крайната точка. Времевият период за натрупване на случаи на COVID-19 е от 7-мия ден след Доза 3 до края на периода на наблюдение.

г. n2 = Брой на участниците в риск по отношение на крайната точка.

д. Двустранният 95%-ен доверителен интервал (ДИ) за VE е получен на базата на метода на Clopper и Pearson, коригиран за времето на наблюдение.

Ефикасността на ваксината при участници със и без предишна инфекция със SARS-CoV-2 е подобна на тази при участници без предишна инфекция със SARS-CoV-2.

Критериите за тежка форма на COVID-19 (както са описани в протокола на базата на определението на FDA и модифицирани за деца) са изпълнени при 12 случая (8 при получилите иРНК ваксина срещу COVID-19 и 4 при получилите плацебо) сред участниците на възраст 6 месеца до 4 години. Сред участниците на възраст 6 месеца до 23 месеца критериите за тежка форма на COVID-19 са изпълнени при 3 случая (2 при получилите иРНК ваксина срещу COVID-19 и 1 при получилите плацебо).

Анализът за имуногенност е проведен в подгрупата за „имунологичен бриджинг“ от 82 участници в Проучване 3 на възраст 6 до 23 месеца и 143 участници в Проучване 3 на възраст 2 до 4 години без данни за инфекция до 1-вия месец след Доза 3 към датата на заключване на данните 29 април 2022 г.

Сравняват се титрите на неутрализиращите антитела срещу SARS-CoV-2, намаляващи вирусната активност с 50% (NT50), между подгрупа за оценка на имуногенността от участници във Фаза 2/3 на възраст 6 до 23 месеца и на възраст 2 до 4 години от Проучване 3 на 1-вия месец след първичния курс от 3 дози, и избрана на случаен принцип подгрупа от участници в Проучване 2 фаза 2/3 на възраст 16 до 25 години 1 месец след първичен курс от 2 дози. Използван е тест за микронеутрализация спрямо референтен щам (USA_WA1/2020).

При първичния анализ за „имунологичен бриджинг“ са сравнени средно геометричните титри (с използване на средно геометричното съотношение [GMR]) и честотата на серологичен отговор (определен като постигане на най-малко 4 пъти повишение на SARS-CoV-2 NT50 от изходно ниво преди Доза 1) в популацията, оценима за имуногенност, включваща участници без данни за предишна инфекция със SARS-CoV-2 до 1-вия месец след Доза 3 при участници на възраст 6 до 23 месеца и на възраст 2 до 4 години, както и до 1 месец след Доза 2 при участници на възраст 16 до 25 години. Предварително определените критерии за „имунологичен бриджинг“ са постигнати както за GMR, така и за серологичния отговор и при двете възрастови групи (Таблица 9).

Таблица 9: SARS-CoV-2 GMTs (NT50) и разлика в процентите на участници със серологичен отговор на 1-вия месец след ваксинационния курс – подгрупа за „имунологичен бриджинг“ - участници на възраст 6 месеца до 4 години (Проучване 3) 1 месец след Доза 3 и участници на възраст 16 до 25 години (Проучване 2) 1 месец след Доза 2 – без данни за инфекция със SARS-CoV-2 – популация, оценима за имуногенност

SARS-CoV-2 GMTs (NT50) на 1-вия месец след ваксинационния курс							
Тест за неутрализация на SARS-CoV-2 - NT50 (титър)[е]							
Възраст	**N[а]**	**GMT[б] (95% ДИ[б]) (1 месец след Доза 2)**	**Възраст**	**N[а]**	**GMT[б] (95% ДИ[б]) (1 месец след Доза 2)**	**Възраст**	**GMR[в,г] (95% ДИ)**
2 до 4 години	143	1535,2 (1388,2; 1697,8)	16 до 25 години	170	1180,0 (1066,6; 1305,4)	2 до 4 години/ 16 до 25 години	1,30 (1,13; 1,50)
6 до 23 месеца	82	1406,5 (1211,3; 1633,1)	16 до 25 години	170	1180,0 (1066,6; 1305,4)	6 до 23 месеца/ 16 до 25 години	1,19 (1,00; 1,42)
Разлика в процентите на участници със серологичен отговор на 1-вия месец след ваксинационния курс							
Тест за неутрализация на SARS-CoV-2- NT50 (титър)[е]							
Възраст	**N[а]**	**n[е] (%) (95% ДИ[ж]) (1 месец след Доза 3)**	**Възраст**	**N[а]**	**n[е] (%) (95% ДИ[ж]) (1 месец след Доза 2)**	**Възраст**	**Разлика в серологичния отговор %[з] (95% ДИ[и])[й]**
2 до 4 години	141	141(100,0) (97,4; 100,0)	16 до 25 години	170	168 (98,8) (95,8; 99,9)	2 до 4 години/ 16 до 25 години	1,2 (1,5, 4,2)
6 до 23 месеца	80	80 (100,0) (95,5; 100,0)	16 до 25 години	170	168 (98,8) (95,8; 99,9)	6 до 23 месеца/ 16 до 25 години	1,2 (3,4; 4,2)

Съкращения: ДИ = доверителен интервал; GMR = средно геометрично съотношение; GMT = средно геометричен титър; LLOQ = долна граница на количествено определяне; NAAT = тест за амплификация на нуклеинови киселини; N-свързване = свързване с нуклеопротеина на SARS-CoV-2; NT50 = титър на неутрализиращите антитела, намаляващ вирусната активност с 50%; SARS-CoV-2 = тежък остър респираторен синдром коронавирус 2.

Забележка: В анализа са включени участници без серологични или вирусологични данни [(при вземането на кръвна проба до 1 месец след Доза 2 (Проучване 2) или 1 месец след Доза 3 (Проучване 3)] за минала инфекция със SARS-CoV-2 [(т.е. отрицателни за антитела с N-свързване [серум] на визитите по проучването за Доза 1, Доза 3 (Проучване 3) и1 месец след Доза 2 (Проучване 2) или 1 месец след Доза 3 (Проучване 3), неоткрит SARS-CoV-2 с NAAT [назална натривка] на визитите по проучването за Доза 1, Доза 2 и Доза 3 (Проучване 3) и с отрицателен резултат от NAAT [назална натривка] при вземането на

кръвна проба на всяка непланирана визита до 1 месец след Доза 2 (Проучване 2) или 1 месец след Доза 3 (Проучване 3)], както и без анамнеза за COVID-19.
Забележка: Серологичният отговор се дефинира като постигане на ≥4 пъти повишение от изходно ниво (преди Доза 1). Ако стойността при измерването на изходното ниво е под LLOQ, резултат от анализ след ваксинацията ≥ 4 × LLOQ се счита за серологичен отговор.

а. N = Брой участници с валидни и ясни резултати от теста за посочения анализ при дадената доза/в дадената времева точка за вземане на проба за GMT и брой участници с валидни и ясни резултати от теста за посочения анализ както на изходно ниво, така и при дадената доза/в дадената времева точка за вземане на проба за оценка на серологичния отговор.
б. GMT и 2-странните 95% ДИ са изчислени чрез степенуване на средната логаритмична стойност на титрите и съответните ДИ (на базата на разпределението на Student t). Резултатите от анализа под LLOQ са зададени като 0,5 × LLOQ.
в. GMR и 2-странните 95% ДИ са изчислени чрез степенуване на средната разлика в логаритмичните стойности на титрите (група с по-малка възраст на участниците минус възраст 16 до 25 години) и съответния ДИ (на базата на разпределението на Student t).
г. За всяка група с по-малка възраст на участниците (2 до 4 години, 6 до 23 месеца) „имунологичен бриджинг“, базиран на GMR, е установен, ако долната граница на 2-странния 95% ДИ за съотношението на GMR е по-голяма от 0,67 и оценката на GMR за времевата точка е ≥ 0,8.
д. SARS-CoV-2 NT50 е определен с помощта на тест за микронеутрализация на SARS-CoV-2 mNeonGreen вирус. При анализа се използва флуоресцентен репортер вирус, получен от щама USA_WA1/2020, и вирусната неутрализация се отчита във Vero клетъчни монослоеве. NT50 на пробите се определя като реципрочното серумно разреждане, при което 50% от вируса се неутрализира.
е. n = Брой участници със серологичен отговор за посочения анализ за дадената доза/времева точка за вземане на проба.
ж. Точен 2-странен ДИ, базиран на метода на Clopper и Pearson
з. Разлика в съотношенията, изразена като процент (група с по-малка възраст на участниците минус възраст 16 до 25 години).
и. 2-странен ДИ, базиран на метода на Miettinen и Nurminen за разликата в съотношенията, изразена като процент.
й. За всяка група с по-малка възраст на участниците (2 до 4 години, 6 до 23 месеца) „имунологичен бриджинг“, базиран на степента на серологичен отговор, е установен, ако долната граница на 2-странния 95% ДИ за разликата в съотношенията е по-голяма от -10,0%, при условие че са постигнати критериите за „имунологичен бриджинг“ на базата на GMR.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Comirnaty в педиатричната популация при превенция на COVID-19 (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Неприложимо.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните проучвания за токсичност при многократно прилагане, репродуктивна токсичност и токсичност за развитието.

Обща токсичност

Плъхове, на които Comirnaty е прилагана интрамускулно (получаващи 3 пълни дози за хора веднъж седмично, генериращи относително високи нива при плъхове поради различията в телесното тегло), показват малък оток и еритем на мястото на инжектиране и увеличаване на белите кръвни клетки (включително базофили и еозинофили), съответстващи на възпалителен отговор, както и вакуолизация на порталните хепатоцити без данни за чернодробно увреждане. Всички ефекти са били обратими.

Генотоксичност/канцерогенност

Не са провеждани проучвания нито за генотоксичност, нито за канцерогенност. Не се очаква компонентите на ваксината (липиди и иРНК) да имат генотоксичен потенциал.

Репродуктивна токсичност

Репродуктивната токсичност и токсичността за развитието са изследвани при плъхове в комбинирано проучване на фертилитета и токсичността за развитието, при което Comirnaty е прилаган интрамускулно на женски плъхове преди чифтосване и по време на гестация (получаващи 4 пълни дози за хора, генериращи относително високи нива при плъхове поради различията в телесното тегло, в периода между ден 21 преди чифтосването и гестационен ден 20). Отговори с поява на неутрализиращи антитела срещу SARS-CoV-2 има при животните майки от периода преди чифтосването до края на проучването в постнатален ден 21, както и при фетусите и поколението. Няма свързани с ваксината ефекти върху фертилитета, бременността или ембриофеталното развитие или развитието на поколението. Липсват данни за Comirnaty относно преминаването на ваксината през плацентата или екскрецията в млякото.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

((4-хидроксибутил)азанедиил)бис(хексан-6,1-диил)бис(2-хексилдеканоат) (ALC-0315)
2-[(полиетиленгликол)-2000]-N,N-дитетрадецилацетамид (ALC-0159)
1,2-дистеароил-sn-глицеро-3-фосфохолин (DSPC)
Холестерол
Трометамол
Трометамолов хидрохлорид
Захароза
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон

Замразен флакон

12 месеца, когато се съхранява при -90°C до -60°C.

Ваксината се получава замразена при -90°C до -60°C. След получаване замразената ваксина може да се съхранява или при -90°C до -60°C, или при 2°C до 8°C.

Когато се съхраняват замразени при -90°C до -60°C, опаковките с 10 флакона ваксина могат да се размразят при 2°C до 8°C за 2 часа, а единични флакони могат да се размразят при стайна температура (до 30°C) за 30 минути.

Размразен флакон

10 седмици съхранение и транспортиране при 2°C до 8°C в рамките на 12-месечния срок на годност.

- След преместване на ваксината за съхранение при 2°C до 8°C върху картонената опаковка трябва да се запише новият срок на годност и ваксината трябва да се използва или да се изхвърли съобразно този срок. Първоначалният срок на годност трябва да се задраска.
- Ако ваксината е получена при 2°C до 8°C, тя трябва да се съхранява при 2°C до 8°C. Срокът на годност върху картонената опаковка трябва да е бил коригиран, за да отразява срока на годност при съхранение в хладилник, и първоначалният срок на годност трябва да е бил задраскан.

Преди употреба неотворените флакони могат да се съхраняват до 12 часа при температура между 8°C и 30°C.

С размразените флакони може да се работи в условия на стайна светлина.

След размразяване ваксината не трябва да се замразява отново.

Работа при температурни отклонения по време на съхранение в хладилник

- Данните за стабилност показват, че неотвореният флакон е стабилен до 10 седмици, когато се съхранява при температура от -2°C до 2°C, и в рамките на 10-седмичния период на съхранение между 2°C и 8°C.

- Данните за стабилност показват, че флаконът може да се съхранява до 24 часа при температура 8°C до 30°C, включително до 12 часа след първото пробиване на запушалката на флакона.

Тази информация е предназначена да упъти медицинските специалисти само в случай на временно температурно отклонение.

Разреден лекарствен продукт

Доказана е химична и физична стабилност по време на употреба за 12 часа при 2ºC до 30ºC, след разреждане с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор, което включва до 6 часа време за транспортиране. От микробиологична гледна точка, освен ако методът на разреждане изключва риск от микробна контаминация, продуктът трябва да се използва веднага. Ако не се използва веднага, времето и условията на съхранение по време на употреба са отговорност на потребителя.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява във фризер при -90°C до -60°C.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.
По време на съхранение сведете до минимум излагането на стайна светлина и избягвайте излагане на пряка слънчева светлина и ултравиолетова светлина.

За условията на съхранение след размразяване и разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

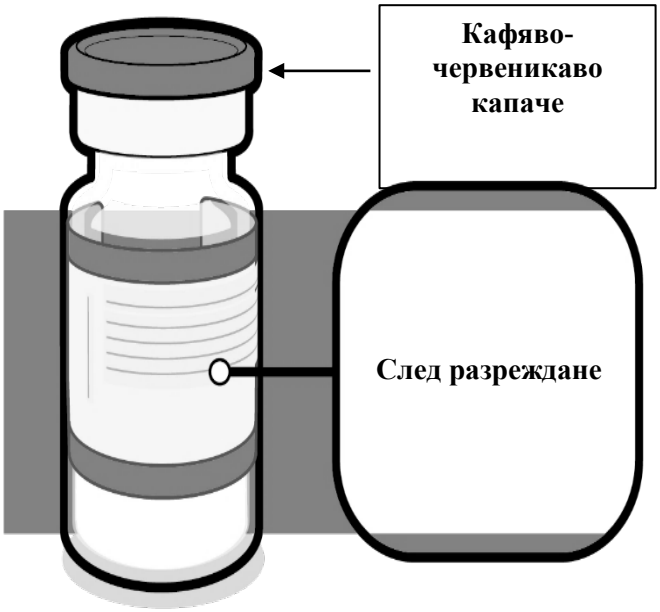
0,4 ml концентрат за дисперсия в прозрачен многодозов флакон (стъкло тип I) 2 ml със запушалка (синтетична бромобутилова гума), с алуминиева обкатка и отчупващо се кафяво-червеникаво пластмасово капаче. Всеки флакон съдържа 10 дози, вижте точка 6.6.

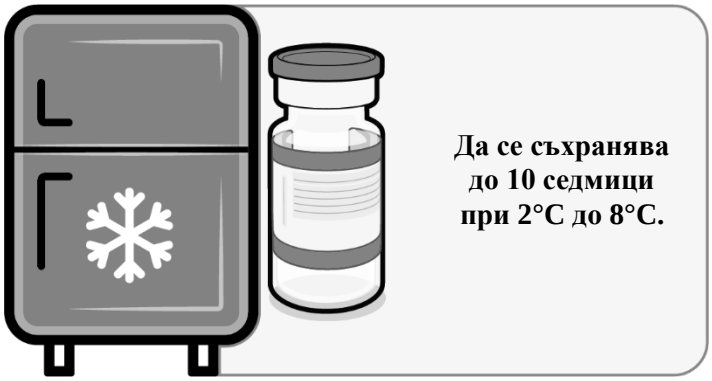
Видове опаковки: 10 флакона

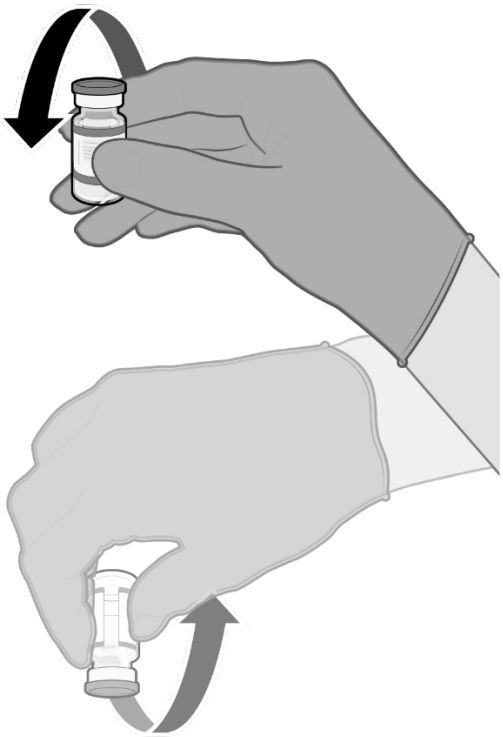
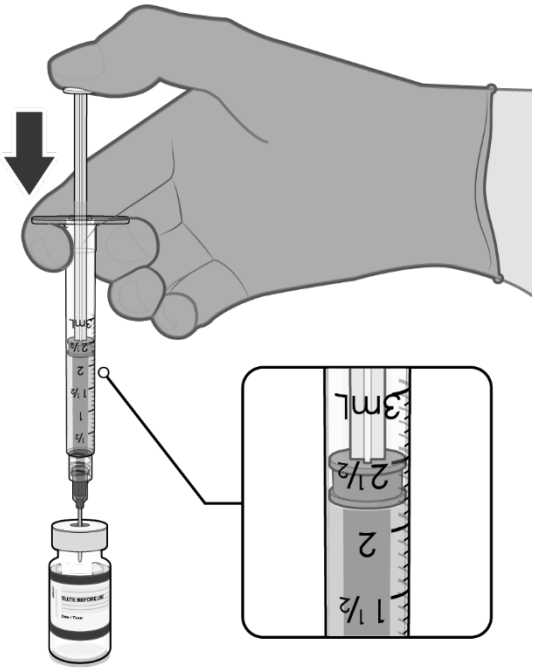
6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

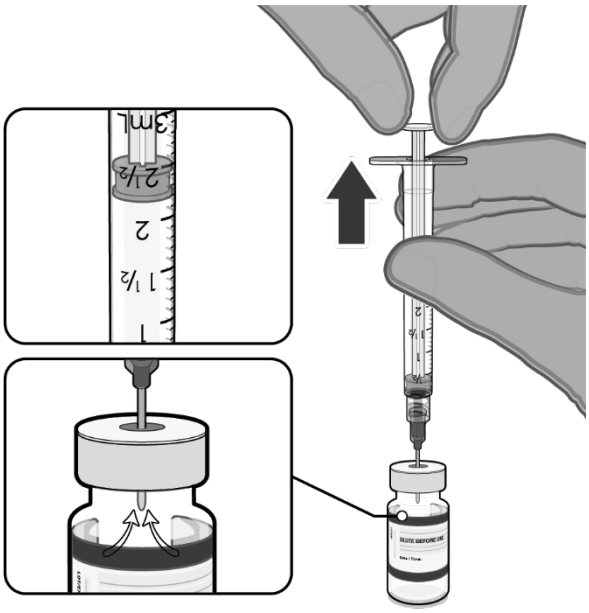
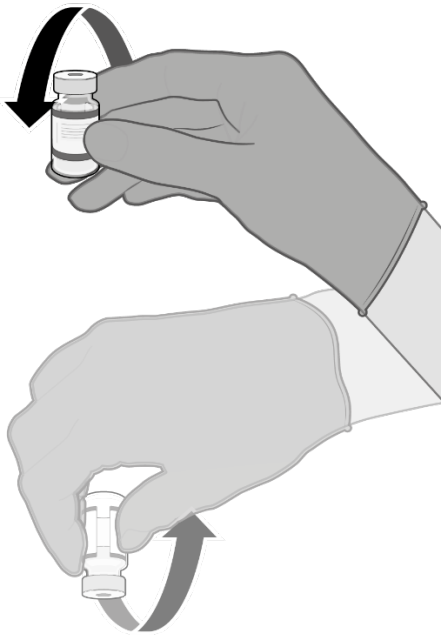
Указания за работа

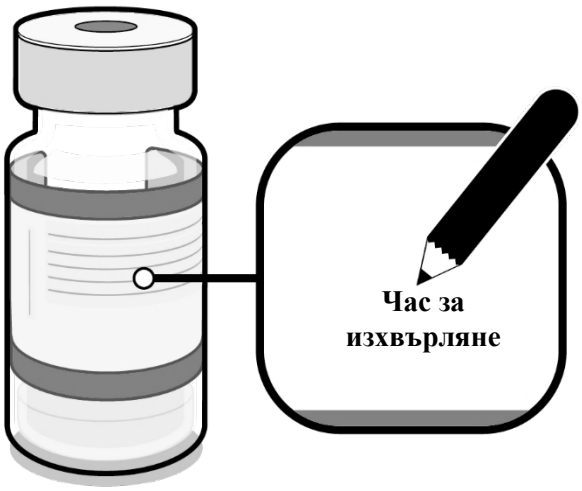
Comirnaty 3 микрограма/доза трябва да се приготви от медицински специалист, като се използва асептична техника, за да се гарантира стерилността на приготвената дисперсия.

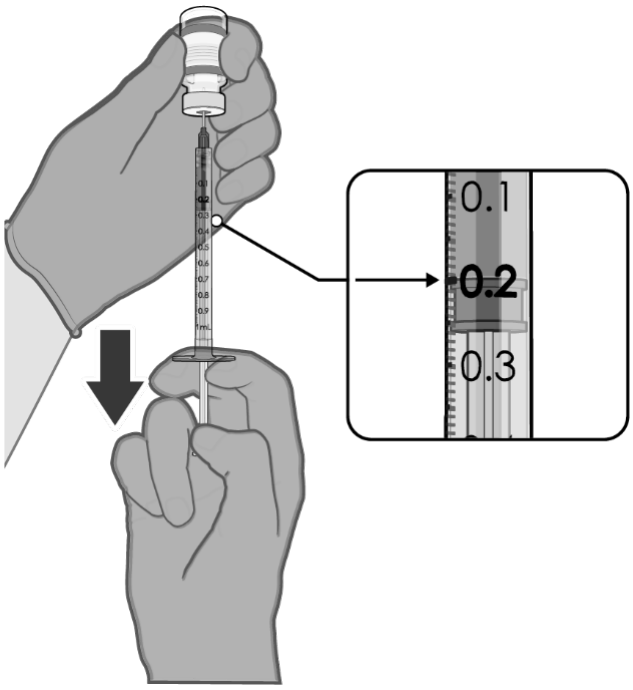
ПРОВЕРКА НА ФЛАКОНА COMIRNATY 3 МИКРОГРАМА/ДОЗА КОНЦЕНТРАТ ЗА ИНЖЕКЦИОННА ДИСПЕРСИЯ (КЪРМАЧЕТА И ДЕЦА НА 6 МЕСЕЦА ДО 4 ГОДИНИ)	
 **3 µg**	• Проверете дали флаконът е с кафяво-червеникаво пластмасово капаче. • Ако флаконът е с лилаво пластмасово капаче, моля, направете справка с кратката характеристика на продукта за Comirnaty 30 микрограма/доза концентрат за инжекционна дисперсия. • Ако флаконът е със сиво пластмасово капаче, моля, направете справка с кратката характеристика на продукта за Comirnaty 30 микрограма/доза инжекционна дисперсия, Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 микрограма)/доза инжекционна дисперсия или Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 микрограма)/доза инжекционна дисперсия. • Ако флаконът е с оранжево пластмасово капаче, моля, направете справка с кратката характеристика на продукта за Comirnaty 10 микрограма/доза концентрат за инжекционна дисперсия или Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 микрограма)/доза концентрат за инжекционна дисперсия.

ПРЕДИ УПОТРЕБА НА COMIRNATY 3 МИКРОГРАМА/ДОЗА КОНЦЕНТРАТ ЗА ИНЖЕКЦИОННА ДИСПЕРСИЯ (КЪРМАЧЕТА И ДЕЦА НА 6 МЕСЕЦА ДО 4 ГОДИНИ)	
	• Ако многодозовият флакон се съхранява замразен, той трябва да се размрази преди употреба. Замразените флакони трябва да се пренесат в среда с температура 2°C до 8°C, за да се размразят; размразяването на една опаковка с 10 флакона може да отнеме 2 часа. Уверете се, че флаконите са напълно размразени преди употреба. • След преместване на флаконите за съхранение при 2°C до 8°C, коригирайте срока на годност върху картонената опаковка. • Неотворените флакони могат да се съхраняват до 10 седмици при 2°C до 8°C, без да се превишава отпечатаният срок на годност (Годен до:). • Възможен е също друг вариант, при който единични замразени флакони може да се размразят за 30 минути при температура до 30°C. • Преди употреба неотвореният флакон може да се съхранява до 12 часа при температура до 30°C. С размразените флакони може да се работи в условия на стайна светлина.

СМЕСВАНЕ ПРЕДИ РАЗРЕЖДАНЕ НА COMIRNATY 3 МИКРОГРАМА/ДОЗА КОНЦЕНТРАТ ЗА ИНЖЕКЦИОННА ДИСПЕРСИЯ (КЪРМАЧЕТА И ДЕЦА НА 6 МЕСЕЦА ДО 4 ГОДИНИ)	
 **Внимателно 10 пъти**	• Оставете размразеният флакон да достигне стайна температура и внимателно го обърнете 10 пъти преди разреждане. Не разклащайте. • Преди разреждане размразената дисперсия може да съдържа бели до почти бели непрозрачни аморфни частици.
РАЗРЕЖДАНЕ НА COMIRNATY 3 МИКРОГРАМА/ДОЗА КОНЦЕНТРАТ ЗА ИНЖЕКЦИОННА ДИСПЕРСИЯ (КЪРМАЧЕТА И ДЕЦА НА 6 МЕСЕЦА ДО 4 ГОДИНИ)	
 **2,2 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор**	• Размразената ваксина трябва да се разреди в нейния оригинален флакон с 2,2 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор, като се използва игла 21 G, или по-тънка, и асептична техника.

 **Изтеглете буталото до 2,2 ml, за да отстраните въздуха от флакона.**	• Изравнете налягането във флакона преди да извадите иглата от него, като изтеглите 2,2 ml въздух в изпразнената спринцовка на разредителя.
 **Внимателно 10 пъти**	• Внимателно обърнете разредената дисперсия 10 пъти. Не разклащайте. • Разредената ваксина трябва да представлява бяла до почти бяла дисперсия без видими частици. Не използвайте разредената ваксина при наличие на частици или промяна в цвета.

 **Запишете съответните дата и час.** **Да се използва в рамките на 12 часа след разреждане.**	• На разредените флакони трябва да бъдат отбелязани съответните дата и час. • След разреждане, съхранявайте при 2°C до 30°C и използвайте в рамките на 12 часа. • Не замразявайте или разклащайте разредената дисперсия. Ако е била поставена в хладилник, оставете разредената дисперсия да достигне стайна температура преди употреба.

ПРИГОТВЯНЕ НА ИНДИВИДУАЛНИ ДОЗИ 0,2 ml COMIRNATY 3 МИКРОГРАМА/ДОЗА КОНЦЕНТРАТ ЗА ИНЖЕКЦИОННА ДИСПЕРСИЯ (КЪРМАЧЕТА И ДЕЦА НА 6 МЕСЕЦА ДО 4 ГОДИНИ)	
 **0,2 ml разредена ваксина**	• След разреждане флаконът съдържа 2,6 ml, от които могат да се изтеглят 10 дози по 0,2 ml. • Като използвате асептична техника, почистете запушалката на флакона с тампон за еднократна употреба, напоен с антисептичен разтвор. • Изтеглете 0,2 ml Comirnaty за кърмачета и деца на възраст 6 месеца до 4 години. Трябва да се използват спринцовки и/или игли с малък мъртъв (неизползваем) обем, за да се изтеглят 10 дози от един флакон. Комбинацията от спринцовка и игла с малък мъртъв обем трябва да има мъртъв обем не по-голям от 35 микролитра. Ако се използват стандартни спринцовки и игли, може да няма достатъчен обем за изтегляне на десет дози от един флакон. • Всяка доза трябва да съдържа 0,2 ml ваксина • Ако количеството на останалата във флакона ваксина не може да достави една цяла доза от 0,2 ml, изхвърлете флакона и излишния обем • Изхвърлете неизползваната ваксина в рамките на 12 часа след разреждане.

<u>Изхвърляне</u>

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Германия
тел.: +49 6131 9084-0
факс: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/20/1528/010

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 21 декември 2020 г.
Дата на последно подновяване: 10 октомври 2022 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата http://www.ema.europa.eu.

▼Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 микрограма)/доза инжекционна дисперсия
иРНК ваксина срещу COVID-19 (нуклеозидно модифицирана)
COVID-19 mRNA Vaccine (nucleoside modified)

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Това е многодозов флакон със сиво капаче. Да не се разрежда преди употреба.

Един флакон (2,25 ml) съдържа 6 дози по 0,3 ml, вижте точки 4.2 и 6.6.

Една доза (0,3 ml) съдържа 15 микрограма тозинамеран (tozinameran) и 15 микрограма рилтозинамеран (riltozinameran), иРНК ваксина срещу COVID-19 (включена в липидни наночастици).

Тозинамеран е едноверижна, 5'-кепирана информационна РНК (иРНК), произведена с използване на безклетъчна *in vitro* транскрипция от съответните ДНК-матрици, кодиращи вирусния S (spike) протеин на SARS-CoV-2 (оригинална). Рилтозинамеран е едноверижна, 5'-кепирана информационна РНК (иРНК), произведена с използване на безклетъчна *in vitro* транскрипция от съответните ДНК-матрици, кодиращи вирусния S (spike) протеин на SARS-CoV-2 (Omicron BA.1).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционна дисперсия
Ваксината представлява бяла до почти бяла замразена дисперсия (pH: 6,9 – 7,9).

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 микрограма)/доза инжекционна дисперсия е показана за активна имунизация за превенция на заболяването COVID-19, причинено от SARS-CoV-2, на лица на възраст 12 и повече години, получили преди това най-малкото курс на първична ваксинация срещу COVID-19 (вж. точки 4.2 и 5.1).

Употребата на тази ваксина трябва да е в съответствие с официалните препоръки.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка
Курс на първична ваксинация
Дозата Comirnaty Original/Omicron BA.1 е 0,3 ml, прилагана интрамускулно.

Трябва да има интервал от най-малко 3 месеца между приложението на Comirnaty Original/Omicron BA.1 и предишната, последно приложена, доза ваксина срещу COVID-19.

Comirnaty Original/Omicron BA.1 е показана само при лица, получили преди това най-малкото курс на първична ваксинация срещу COVID-19.

За подробна информация относно курса на първична ваксинация за възрастовата група 12 и повече години, вижте кратката характеристика на продукта за Comirnaty 30 микрограма/доза концентрат за инжекционна дисперсия и Comirnaty 30 микрограма/доза инжекционна дисперсия.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Comirnaty Original/Omicron BA.1 при деца на възраст под 12 години все още не са установени. Липсват данни.

Популация в старческа възраст

Не се налага коригиране на дозата при лица в старческа възраст ≥ 65 години.

Начин на приложение

Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 микрограма)/доза инжекционна дисперсия трябва да се прилага интрамускулно (вж. точка 6.6). Да не се разрежда преди употреба.

Флаконите Comirnaty Original/Omicron BA.1 съдържат 6 дози ваксина по 0,3 ml. За да се изтеглят 6 дози от един флакон, трябва да се използват спринцовки и/или игли с малък (неизползваем) мъртъв обем. Комбинацията от спринцовка и игла с малък мъртъв обем трябва да има мъртъв обем не по-голям от 35 микролитра. Ако се използват стандартни спринцовки и игли, може да няма достатъчен обем за изтегляне на шест дози от един флакон. Независимо от вида на спринцовката и иглата:

- Всяка доза трябва да съдържа 0,3 ml ваксина.
- Ако количеството на останалата във флакона ваксина не може да достави една цяла доза от 0,3 ml, изхвърлете флакона и излишния обем.
- Не събирайте излишъците ваксина от няколко флакона.

Предпочитаното място е делтоидният мускул в горната част на ръката.

Не инжектирайте ваксината интраваскуларно, подкожно или интрадермално.

Ваксината не трябва да се смесва в една и съща спринцовка с други ваксини или лекарствени продукти.

За предпазните мерки, които трябва да бъдат взети преди приложение на ваксината, вижте точка 4.4.

За указанията относно размразяването, работата и изхвърлянето на ваксината вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Общи препоръки

Свръхчувствителност и анафилаксия

Има съобщения за събития на анафилаксия. Винаги трябва да има на разположение подходящо медицинско лечение и наблюдение в случай на анафилактична реакция след приложение на ваксината.

Препоръчва се внимателно наблюдение в продължение на най-малко 15 минути след ваксинацията. Не трябва да се прилага следваща доза от ваксината на лица, получили анафилаксия след предишна доза Comirnaty.

Миокардит и перикардит

Съществува повишен риск от миокардит и перикардит след ваксинация с Comirnaty. Тези заболявания могат да се развият до няколко дни след ваксинацията и настъпват предимно в рамките на 14 дни. Те са наблюдавани по-често след втората ваксинация и по-често при юноши и по-млади мъже. Наличните данни показват, че протичането на миокардит и перикардит след ваксинацията не се различава от това при миокардит или перикардит като цяло (вж. точка 4.8).

Медицинските специалисти трябва да бъдат бдителни за признаците и симптомите на миокардит и перикардит. Ваксинираните лица (включително родителите или обгрижващите лица) трябва да бъдат инструктирани да потърсят незабавно медицинска помощ, ако развият симптоми, показателни за миокардит или перикардит, като (остра и продължителна) болка в гърдите, задух или палпитации след ваксинацията.

Медицинските специалисти трябва да направят справка с ръководствата и/или специалистите за диагностициране и лечение на това заболяване.

Реакции, свързани с тревожност

Във връзка със самия процес на ваксинация могат да възникнат реакции, свързани с тревожност, включително вазовагални реакции (синкоп), хипервентилация или реакции, свързани със стреса (напр. замаяност, палпитации, ускорена сърдечна честота, промени в кръвното налягане, парестезия, хипестезия и изпотяване). Реакциите, свързани със стреса, са преходни и отзвучават от само себе си. Хората трябва да бъдат посъветвани да информират за тези симптоми ваксиниращия ги за оценка. Важно е да се вземат предпазни мерки, за да се предотврати нараняване от припадане.

Съпътстващо заболяване

Ваксинацията трябва да се отложи при лица, страдащи от остро тежко фебрилно заболяване или остра инфекция. Наличието на лека инфекция и/или невисока температура не трябва да става причина за отлагане на ваксинацията.

Тромбоцитопения и нарушения на кръвосъсирването

Както при други интрамускулни инжекции ваксината трябва да се прилага внимателно при лица, получаващи антикоагулантна терапия или лица с тромбоцитопения или някакво нарушение на кръвосъсирването (като хемофилия), тъй като при тези лица могат да възникнат кървене или образуване на синини след интрамускулно приложение.

Имунокомпрометирани лица

Ефикасността и безопасността на ваксината не са оценени при имунокомпрометирани лица, включително тези, получаващи имуносупресивна терапия. Ефикасността на Comirnaty Original/Omicron BA.1 може да е по-ниска при имунокомпрометирани лица.

Продължителност на защитата

Продължителността на защитата, предоставяна от ваксината, не е известна, тъй като тя все още се определя в текущи клинични проучвания.

Ограничения на ефективността на ваксината

Както при всяка ваксина, ваксинацията с Comirnaty Original/Omicron BA.1 може да не защити всички ваксинирани.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията.

Съпътстващото приложение на Comirnaty Original/Omicron BA.1 с други ваксини не е проучено.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Все още липсват данни относно употребата на Comirnaty Original/Omicron BA.1 по време на бременност.

Все пак голям обем данни, получени от наблюдението на бременни жени, ваксинирани с първоначално разрешената за употреба ваксина Comirnaty през втория и третия триместър, не показват увеличаване на случаите на бременност с нежелан изход. Макар че данните за изход от бременността след ваксинация, проведена по време на първия триместър, понастоящем са ограничени, не се наблюдава повишен риск от спонтанен аборт. Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие (вж. точка 5.3). Тъй като разликите между продуктите са ограничени до секвенцията на шиповия протеин и няма клинично значими разлики в реактогенността, Comirnaty Original/Omicron BA.1 може да се прилага по време на бременност.

Кърмене

Все още липсват данни относно употребата на Comirnaty Original/Omicron BA.1 в периода на кърмене.

Все пак не се очакват ефекти при кърмени новородени/кърмачета, тъй като системната експозиция на ваксината при кърмачката е незначителна. Данните от наблюдението на жени, които са кърмели след ваксинация с първоначално разрешената за употреба ваксина Comirnaty, не показват риск от нежелани ефекти при кърмени новородени/кърмачета. Comirnaty

Original/Omicron BA.1 може да се прилага в периода на кърмене.

Фертилитет

Проучванията при животни не показват преки или непреки ефекти, свързани с репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Comirnaty Original/Omicron BA.1 не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Все пак някои от ефектите, посочени в точка 4.8, могат временно да повлияят способността за шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Comirnaty Original/Omicron BA.1

Участници на възраст >55 години – след бустер доза Comirnaty Original/Omicron BA.1 (четвърта доза)
В подгрупа от Проучване 4 (Фаза 3) 305 възрастни на възраст >55 години, завършили ваксинация с 3 дози Comirnaty, са получили бустер (четвърта доза) Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 µg) 4,7 до 11,5 месеца след Доза 3. Участниците, получили бустер (четвърта доза) Comirnaty Original/Omicron BA.1, са имали период на проследяване с медиана най-малко 1,7 месеца.

Общият профил на безопасност за бустера (чертвъртата доза) Comirnaty Original/Omicron BA.1 е подобен на този, наблюдаван след бустера (третата доза) Comirnaty. Най-честите нежелани реакции при участници на възраст над 55 години са болка на мястото на инжектиране (>50%), умора (> 40%), главоболие (>30%), миалгия (>20%), втрисане и артралгия (>10%). Не са установени нови нежелани реакции на Comirnaty Original/Omicron BA.1.

Участници на възраст 18 до ≤55 години – след бустер доза моновалентна Omicron BA.1 (четвърта доза)
Безопасността на бустер доза Comirnaty Original/Omicron BA.1 при лица на възраст 18 до ≤55 години е екстраполирана от данните за безопасност от подгрупа от 315 възрастни на възраст 18 до ≤55 години, получили бустер (четвърта доза) Omicron BA.1 30 µg (моновалентна) след завършване на ваксинацията с 3 дози Comirnaty. Най-честите нежелани реакции при тези участници на възраст 18 до ≤55 години са болка на мястото на инжектиране (>70%), умора (>60%), главоболие (>40%), миалгия (>30%), втрисане (>30%) и артралгия (>20%).

Comirnaty 30 µg

Участници на възраст 16 и повече години – след 2 дози
В Проучване 2 общо 22 026 участници на възраст 16 или повече години са получили най-малкото 1 доза Comirnaty и общо 22 021 участници на възраст 16 или повече години са получили плацебо (включително 138 и 145 юноши на 16- и 17-годишна възраст съответно в групата с ваксината и групата с плацебо). Общо 20 519 участници на възраст 16 или повече години са получили 2 дози Comirnaty.

Към момента на анализа на Проучване 2 с дата на заключване на данните 13 март 2021 г. за плацебо-контролирания заслепен период на проследяване до датите на разслепяване на участниците, общо 25 651 (58,2%) участници (13 031, получили Comirnaty, и 12 620, получили плацебо) на възраст 16 и повече години са проследявани в продължение на ≥4 месеца след втората доза. Това включва общо 15 111 (7 704, получили Comirnaty, и 7 407, получили

плацебо) участници от 16- до 55-годишна възраст и общо 10 540 (5 327, получили Comirnaty, и 5 213, получили плацебо) участници на възраст 56 и повече години.

Най-честите нежелани реакции при участниците на възраст 16 и повече години, получили 2 дози, са болка на мястото на инжектиране (>80%), умора (>60%), главоболие (>50%), миалгия (>40%), втрисане (>30%), артралгия (>20%), пирексия и подуване на мястото на инжектиране (>10%) и обикновено са леки или умерени по интензитет и отзвучават в рамките на няколко дни след ваксинацията. Малко по-малка честота на събитията на реактогенност се свързва с по-голяма възраст.

Профилът на безопасност при 545 участници на възраст 16 и повече години, ваксинирани с Comirnaty, които са били серопозитивни за SARS-CoV-2 на изходно ниво, е подобен на наблюдавания при общата популация.

Юноши на възраст 12 до 15 години – след 2 дози
При анализ на данните от дългосрочното проследяване за безопасност в Проучване 2, 2 260 юноши (1 131, ваксинирани с Comirnaty и 1 129, получили плацебо) са на възраст 12 до 15 години. От тях 1 559 юноши (786, ваксинирани с Comirnaty и 773, получили плацебо) са проследявани в продължение на ≥ 4 месеца след втората доза Comirnaty. Оценката на данните за безопасност в Проучване 2 продължава.

Общият профил на безопасност на Comirnaty при юноши на възраст 12 до 15 години е подобен на наблюдавания при участници на възраст 16 и повече години. Най-честите нежелани реакции при юноши на възраст 12 до 15 години, получили 2 дози, са болка на мястото на инжектиране (>90%), умора и главоболие (>70%), миалгия и втрисане (>40%), артралгия и пирексия (>20%).

Участници на възраст 16 и повече години – след бустер доза
Една подгрупа участници във фаза 2/3 на Проучване 2 - 306 възрастни на възраст 18 до 55 години, завършили първоначалния 2-дозов курс с Comirnaty, са получили бустер доза Comirnaty приблизително 6 месеца (диапазон 4,8 до 8,0 месеца) след Доза 2.

Общият профил на безопасност за бустер дозата е подобен на наблюдавания след 2 дози. Най-честите нежелани реакции при участниците на възраст 18 до 55 години са болка на мястото на инжектиране (>80%), умора (>60%), главоболие (>40%), миалгия (>30%), втрисане и артралгия (>20%).

В Проучване 4, плацебо-контролирано проучване с приложение на бустер доза, участници на възраст 16 и повече години, набрани от Проучване 2, са получили бустер доза Comirnaty (5 081 участници) или плацебо (5 044 участници) най-малко 6 месеца след втората доза Comirnaty. Като цяло, при участниците, които са получили бустер доза, медианата на времето на проследяване след бустер дозата до датата на заключване на данните (5 октомври 2021 г) е 2,5 месеца. Не са установени нови нежелани реакции на Comirnaty.

Бустер доза след първична ваксинация с друга разрешена за употреба ваксина срещу COVID-19

В 5 независими проучвания за употребата на бустер доза Comirnaty при лица, завършили първична ваксинация с друга разрешена за употреба ваксина срещу COVID-19 (хетероложна бустер доза), не са установени нови данни, свързани с безопасността (вж. точка 5.1).

Списък на нежелани реакции от клинични изпитвания на Comirnaty и Comirnaty Original/Omicron BA.1 и от постмаркетинговия опит с Comirnaty, при лица на възраст 12 и повече години, в табличен вид

Нежеланите реакции, наблюдавани по време на клиничните проучвания, са изброени по-долу, съгласно следните категории по честота:

Много чести (≥1/10),

Чести (≥1/100 до <1/10),
Нечести (≥1/1 000 до <1/100),
Редки (≥1/10 000 до <1/1 000),
Много редки (<1/10 000),
С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 1: Нежелани реакции от клиничните проучвания на Comirnaty и Comirnaty Original/Omicron BA.1 и от постмаркетинговия опит с Comirnaty при лица на възраст 12 и повече години

Системо-органен клас	**Много чести (≥1/10)**	**Чести (≥1/100 до <1/10)**	**Нечести (≥1/1 000 до <1/100)**	**Редки (≥ 1/10 000 до <1/1 000)**	**Много редки (<1/10 000)**	**С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)**
Нарушения на кръвта и лимфната система			Лимфаде-нопатия[а]			
Нарушения на имунната система			Реакции на свръх-чувстви-телност (напр. обрив, пруритус, уртикария[б], ангиоедем[б]			Анафилаксия
Нарушения на метаболизма и храненето			Намален апетит			
Психични нарушения			Безсъние			
Нарушения на нервната система	Главоболие		Летаргия	Остра периферна лицева парализа[в]		Парестезия[г]; Хипестезия[г]
Сърдечни нарушения					Миокардит [г]; Перикардит[г]	
Стомашно-чревни нарушения	Диария[г]	Гадене; Повръщане[г]				
Нарушения на кожата и подкожната тъкан			Хипер-хидроза; Нощни изпотява-ния			Еритема мултиформе[г]
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителна та тъкан	Артралгия; Миалгия		Болка в крайник[д]			

Системо-органен клас	Много чести (≥1/10)	Чести (≥1/100 до <1/10)	Нечести (≥1/1 000 до <1/100)	Редки (≥ 1/10 000 до <1/1 000)	Много редки (<1/10 000)	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Болка на мястото на инжекти-ране; Умора; Втрисане; Пирексия[е]; Оток на мястото на инжекти-ране	Зачервяване на мястото на инжекти-ране	Астения; Неразпо-ложение; Пруритус на мястото на инжек-тиране			Обширен оток на ваксинирания крайник[г]; Оток на лицето[ж]

а. По-голяма честота на лимфаденопатия (2,8% спрямо 0,4%) е наблюдавана при участници, получили бустер доза в Проучване 4, в сравнение с участници, получили 2 дози.
б. Категорията по честота за уртикария и ангиоедем е "редки".
в. През периода на проследяването за безопасност на клиничното проучване, до 14 ноември 2020 г., остра периферна лицева парализа е съобщена от четирима участници в групата с иРНК ваксината срещу COVID-19. Появата на лицева парализа е на Ден 37 след Доза 1 (Доза 2 не е приложена на участника) и Дни 3, 9 и 48 след Доза 2. Няма съобщения за случаи на остра периферна лицева парализа в групата с плацебо.
г. Нежелана реакция, установена след разрешаване за употреба.
д. Отнася се за ръката, на която е поставена ваксината.
е. По-голяма честота на пирексия е наблюдавана след втората доза в сравнение с първата доза.
ж. Съобщава се за оток на лицето при реципиенти на ваксината, на които е бил инжектиран дермален филър през постмаркетинговия период.

Описание на избрани нежелани реакции

Миокардит и перикардит

Повишеният риск от миокардит след ваксинация с Comirnaty е най-висок при юноши и по-млади мъже (вж. точка 4.4).

Две големи фармакоепидемиологични проучвания, проведени в Европа оценяват по-високия риск от миокардит при юноши и по-млади мъже след втората доза Comirnaty. Едно проучване показва, че за период от 7 дни след втората доза има около 0,265 (95% ДИ: 0,255 - 0,275) допълнителни случая на миокардит на 10 000 при 12-29-годишни юноши и мъже, в сравнение с хора без експозиция. В друго проучване за период от 28 дни след втората доза има 0,56 (95% ДИ: 0,37 - 0,74) допълнителни случая на миокардит на 10 000 при 16 до 24-годишни юноши и мъже, в сравнение с хора без експозиция.

Ограничени данни показват, че рискът от миокардит и перикардит след ваксинация с Comirnaty при деца на възраст от 5 до 11 години изглежда по-нисък, отколкото при тези на възраст от 12 до 17 години.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V и да включат партидния номер, ако е наличен.

4.9 Предозиране

Има налични данни за предозиране при 52-ма участници, включени в клиничното изпитване, които поради грешка в разреждането са получили 58 микрограма Comirnaty. Ваксинираните не съобщават за повишена реактогенност или нежелани реакции.

В случай на предозиране се препоръчва проследяване на жизнените функции и възможно симптоматично лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: ваксини, други вирусни ваксини, АТС код: J07BX03

Механизъм на действие

Нуклеозидно модифицираната информационна РНК в Comirnaty е под формата на липидни наночастици, което позволява доставянето на нереплицираща се РНК в клетките гостоприемници, за да насочи преходната експресия на S антигена на SARS-CoV-2. иРНК кодира мембранно закотвен, пълноверижен S (spike) протеин с две точкови мутации в централната част на спиралата. Мутацията на тези две аминокиселини до пролин стабилизира S (spike) протеина в антигенно предпочитана префузионна структура. Ваксината предизвиква както производство на неутрализиращи антитела, така и клетъчен имунен отговор към S (spike) антигена, което може да допринесе за защита срещу COVID-19.

Ефикасност

Comirnaty Original/Omicron BA.1

Относителна имуногенност на ваксината при участници на възраст >55 години – след бустер доза Comirnaty Original/Omicron BA.1 (четвърта доза)
При междинен анализ на подгрупа от Проучване 4 (Подпроучване E), 610 възрастни на възраст над 55 години, завършили серия от 3 дози Comirnaty, като бустер доза (четвърта доза) са получили 1 от следните: Comirnaty (30 µg) или Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 µg). GMR и степента на серологичен отговор са оценявани на 1-вия месец след бустер ваксинация с Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 µg) до датата на заключване на данните 16 май 2022 г., това се явява период на проследяване след бустер доза с медиана 1,7 месеца. Бустер дозата Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 µg) е прилагана 4,7 до 11,5 месеца (медиана 6,3 месеца) след третата доза.

Първичната цел на анализа е да се направи оценка за превъзходство, по отношение на нивото на титъра на неутрализиращите антитела, и за не по-малка ефикасност, по отношение на степента на серологичен отговор, на имунния отговор срещу Omicron, индуциран от доза Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 µg), в сравнение с отговора, предизвикан от доза Comirnaty (30 µg), приложена като четвърта доза, при участници, които вече са били ваксинирани с Comirnaty, на възраст над 55 години.

Постигнато е превъзходство на Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 µg) спрямо Comirnaty (30 µg), тъй като долната граница на 2-странния 95% ДИ за GMR е >1 (Таблица 2).

Серологичният отговор се дефинира като постигане ≥4 пъти повишение от изходно ниво (преди ваксинацията в проучването). Ако стойността при измерването на изходното ниво е под LLOQ, стойности ≥4 × LLOQ след ваксинацията се считат за серологичен отговор.

Разликата в процентите на участници, постигнали серологичен отговор към варианта Omicron, между групата с Comirnaty Original/Omicron BA.1 (71,6%) и групата с Comirnaty (57%) е 14,6% (2-странен 95% ДИ: 4,0%; 24,9%). Следователно е постигната не по-малка ефикасност.

Таблица 2: Подпроучване E - Средно геометрично съотношение при сравнението между групите на ваксините – участници без данни за инфекция до 1 месец след Доза 4 – разширена кохорта – подгрупа за имуногенност – участници на възраст над 55 години – популация, оценима за имуногенност

Анализ	Група на ваксина (както са рандомизирани)	Времева точка за вземане на проба[а]	N[б]	GMT (95% ДИ[в])	GMR (95% ДИ[г])
Тест за неутрализация на SARS-CoV-2 - Omicron BA.1 - NT50 (титър)	Comirnaty (30 µg)	1 месец	163	455,8 (365,9; 567,6)	
	Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 µg)	1 месец	178	711,0 (588,3; 859.2)	1,56 (1,17; 2,08)
Тест за неутрализация на SARS-CoV-2 - референтен щам - NT50 (титър)	Comirnaty (30 µg)	1 месец	182	5 998,1 (5 223,6; 6 887,4)	
	Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 µg)	1 месец	186	5 933,2 (5 188,2; 6 785,2)	0,99 (0,82; 1,20)

Съкращения: ДИ = доверителен интервал; GMR = средно геометрично съотношение; GMT = средно геометричен титър; LLOQ = долна граница на количествено определяне; N-свързване = свързване с нуклеопротеина на SARS-CoV-2; NAAT = тест за амплификация на нуклеинови киселини; NT50 = титър на неутрализиращите антитела, намаляващ вирусната активност с 50%; SARS-CoV-2 = тежък остър респираторен синдром коронавирус 2.
Забележка: Подгрупа за имуногенност = произволна извадка от 230 участници от групите ваксинирани, избрани от разширената кохорта.
Забележка: В анализа са включени участници без серологични или вирусологични данни (преди вземането на кръвна проба на 1-вия месец след ваксинацията в проучването) за минала инфекция със SARS-CoV-2 (т.е. отрицателни за антитела с N-свързване [серум] на визитите за ваксинация в проучването и 1 месец след ваксинацията в проучването, с отрицателен резултат от NAAT (назална натривка) на визитата за ваксинация в проучването и на всяка непланирана визита преди вземането на кръвна проба на 1-вия месец след ваксинацията в проучването), както и без анамнеза за COVID-19.

а. Определено по протокол време за вземане на кръвни проби.
б. n = брой участници с валидни и ясни резултати от теста за посочения анализ в дадената времева точка за вземане на проба.
в. GMT и 2-странните 95% ДИ са изчислени чрез степенуване на средната логаритмична стойност на титрите и съответните ДИ (на базата на разпределението на Student t). Резултатите от анализа под LLOQ са зададени като 0,5 × LLOQ.
г. GMR и 2-странните 95% ДИ са изчислени чрез степенуване на средната разлика в логаритмичните стойности на титрите (група на ваксината на съответния ред - Comirnaty [30 µg]) и съответния ДИ (на базата на разпределението на Student t).

Comirnaty 30 µg

Проучване 2 е многоцентрово, многонационално, рандомизирано, плацебо-контролирано, заслепено за наблюдателя проучване фаза 1/2/3 за установяване на дозата, селекция на кандидати за ваксина и ефикасност при участници на възраст 12 и повече години. Рандомизацията е стратифицирана по възраст: 12- до 15-годишна възраст, 16- до 55-годишна възраст, или на възраст 56 и повече години, с минимум 40% от участниците в групата ≥56 години. От проучването са изключени участници, които са имунокомпрометирани, и участници с предишна клинична или микробиологична диагноза за COVID-19. Включени са участници с вече съществуващо стабилно заболяване, определено като заболяване, което не налага значима промяна в терапията или хоспитализация поради влошаване на заболяването

през 6-те седмици преди включването, като участници с известна стабилна инфекция с човешки имунодефицитен вирус (HIV), вируса на хепатит C (HCV) или вируса на хепатит B (HBV).

Ефикасност при участници на възраст 16 и повече години – след 2 дози
В частта фаза 2/3 на Проучване 2, на базата на натрупани данни до 14 ноември 2020 г., приблизително 44 000 участници са рандомизирани поравно и трябва да получат 2 дози иРНК ваксина срещу COVID-19 или плацебо. Анализът за ефикасност включва участници, на които втората ваксинация е направена в рамките на 19 до 42 дни след първата ваксинация. Повечето (93,1%) ваксинирани са получили втората доза 19 до 23 дни след Доза 1. Планирано е участниците да бъдат проследявани до 24 месеца след Доза 2 за оценка на безопасността и ефикасността срещу COVID-19. В клиничното проучване от участниците се е изисквало да съблюдават интервал от минимум 14 дни преди и след приложението на противогрипна ваксина, за да получат или плацебо, или иРНК ваксина срещу COVID-19. В клиничното проучване от участниците се е изисквало да съблюдават интервал от минимум 60 дни преди или след като са им били приложени кръвни продукти/продукти от кръвна плазма или имуноглобулини в рамките на времето до завършване на проучването, за да получат или плацебо, или иРНК ваксина срещу COVID-19.

Популацията за анализ на първичната точка за ефикасност включва 36 621 участници на възраст 12 и повече години (18 242 в групата с иРНК ваксината срещу COVID-19 и 18 379 в групата с плацебо), без данни за предишна инфекция със SARS-CoV-2 до 7 дни след втората доза. Допълнително има 134 участници на възраст между 16 и 17 години (66 в групата с иРНК ваксината срещу COVID-19 и 68 в групата с плацебо) и 1 616 участници - на възраст 75 и повече години (804 в групата с иРНК ваксината срещу COVID-19 и 812 в групата с плацебо).

Към момента на първичния анализ за ефикасност участниците са проследявани за симптоми на COVID-19 в продължение на общо 2 214 човекогодини в групата с иРНК ваксината срещу COVID-19 и общо 2 222 човекогодини в групата с плацебо.

Няма клинично значими разлики в общата ефикасност на ваксината при участници с риск от тежка форма на COVID-19, включително тези с 1 или повече съпътстващи заболявания, които увеличават риска от тежка форма на COVID-19 (напр. астма, индекс на телесната маса (ИТМ) ≥30 kg/m^2, хронично белодробно заболяване, захарен диабет, хипертония).

Информацията относно ефикасността на ваксината е представена в Таблица 3.

Таблица 3: Ефикасност на ваксината – първа поява на COVID-19 от 7-мия ден след Доза 2, по възрастови подгрупи – участници без данни за инфекция преди 7-мия ден след Доза 2 – популация, оценима за ефикасност (7 дни)

Първа поява на COVID-19 от 7-мия ден след Доза 2 при участници без данни за предишна инфекция със SARS-CoV-2*			
Подгрупа	**иРНК ваксина срещу COVID-19 N[а] = 18 198 Случаи n1[б] Период на наблюдение[в] (n2[г])**	**Плацебо N[а] = 18 325 Случаи n1[б] Период на наблюдение[в] (n2[г])**	**Ефикасност на ваксината, % (95% ДИ)[д]**
Всички участници	8 2,214 (17 411)	162 2,222 (17 511)	95,0 (90,0; 97,9)
16 до 64 години	7 1,706 (13 549)	143 1,710 (13 618)	95,1 (89,6; 98,1)
на възраст 65 и повече години	1 0,508 (3 848)	19 0,511 (3 880)	94,7 (66,7; 99,9)
65 до 74 години	1 0,406 (3 074)	14 0,406 (3 095)	92,9 (53,1; 99,8)

на възраст 75 и повече години	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1; 100,0)

Забележка: Потвърдените случаи са определени чрез полимеразна верижна реакция с обратна транскриптаза (Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction, RT-PCR) и поне 1 симптом, съответстващ на COVID-19 [*Определение за случай: (поне 1 от) повишена температура, новопоявила се или засилена кашлица, новопоявил се или засилен задух, втрисане, новопоявила се или увеличена болка в мускулите, новопоявила се загуба на вкус или мирис, възпалено гърло, диария или повръщане.]

* В анализа са включени участници без серологични и вирусологични данни (преди 7-мия ден след последната доза) за минала инфекция със SARS-CoV-2 (т.е. отрицателни за антитела с N-свързване [серум] на Визита 1 и неоткрит SARS-CoV-2 с тест за амплификация на нуклеинова киселина (nucleic acid amplification tests, NAAT) [назална натривка] на Визити 1 и 2) и с отрицателен резултат от NAAT (назална натривка) при всяка непланирана визита преди 7-мия ден след Доза 2.

а. N = Брой участници в посочената група.

б. n1 = Брой участници, отговарящи на определението за крайната точка.

в. Общ период на наблюдение в хиляди (1 000) човекогодини за дадената крайна точка при всички участници във всяка рискова група по отношение на крайната точка. Времевият период за натрупване на случаи на COVID-19 е от 7-мия ден след Доза 2 до края на периода на наблюдение.

г. n2 = брой на участниците в риск по отношение на крайната точка.

д. Двустранният доверителен интервал (ДИ) за ефикасност на ваксината е получен на базата на метода на Clopper и Pearson, коригиран спрямо времето на наблюдение. ДИ не е коригиран за множествени анализи.

Ефикасността на иРНК ваксината срещу COVID-19 при превенцията на първа поява на COVID-19 от 7-мия ден след Доза 2, в сравнение с плацебо, е 94,6% (95% доверителен интервал от 89,6% до 97, 6%) при участници на 16 и повече години със или без доказателства за предишна инфекция със SARS-CoV-2.

Допълнително един подгрупов анализ на първичната крайна точка показва сходни оценки на точката за ефикасност в групите по пол, етническа принадлежност и участници със съпътстващи заболявания, свързани с висок риск от тежка форма на COVID-19.

Извършени са актуализирани анализи за ефикасност при наличието на допълнителни, потвърдени случаи на COVID-19, натрупали се по време на заслепеното плацебо-контролирано проследяване, обхващащо периода до 6 месеца след Доза 2 в популацията за ефикасност.

Актуализираната информация за ефикасността на ваксината е представена в Таблица 4.

Таблица 4: Ефикасност на ваксината – първа поява на COVID-19 от 7-мия ден след Доза 2, по възрастови подгрупи – участници без данни за предишна инфекция със SARS-CoV-2* преди 7-мия ден след Доза 2 – популация, оценима за ефикасност (7 дни), по време на плацебо-контролирания период на проследяване

Подгрупа	**иРНК ваксина срещу COVID-19 N[а]=20 998 Случаи n1[б] Период на наблюдение[в] (n2[г])**	**Плацебо N[а]=21 096 Случаи n1[б] Период на наблюдение[в] (n2[г])**	**Ефикасност на ваксината, % (95% ДИ[д])**
Всички участници[е]	77 6,247 (20 712)	850 6,003 (20 713)	91,3 (89,0; 93,2)
16 до 64 години	70 4,859 (15 519)	710 4,654 (15 515)	90,6 (87,9; 92,7)
на възраст 65 и повече години	7 1,233 (4 192)	124 1,202 (4 226)	94,5 (88,3; 97,8)
65 до 74 години	6 0,994 (3 350)	98 0,966 (3 379)	94,1 (86,6; 97,9)

на възраст 75 и повече години	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

Забележка: Потвърдените случаи са определени чрез полимеразна верижна реакция с обратна транскриптаза (Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction, RT-PCR) и поне 1 симптом, съответстващ на COVID-19 (симптомите включват: повишена температура; новопоявила се или засилила се кашлица; новопоявил се или засилил се задух; втрисане; новопоявила се или увеличила се болка в мускулите; новопоявила се загуба на вкус или мирис; възпалено гърло; диария; повръщане).

* В анализа са включени участници без данни за минала инфекция със SARS-CoV-2 (т.е. отрицателни за антитела с N-свързване [серум] на Визита 1 и неоткрит SARS-CoV-2 с NAAT [назална натривка] на Визити 1 и 2) и с отрицателен резултат от NAAT (назална натривка) при всяка непланирана визита преди 7-мия ден след Доза 2.

а. N = Брой участници в посочената група.

б. n1 = Брой участници, отговарящи на определението за крайната точка.

в. Общ период на наблюдение в хиляди (1 000) човекогодини за дадената крайна точка при всички участници във всяка рискова група по отношение на крайната точка. Времевият период за натрупване на случаи на COVID-19 е от 7-мия ден след Доза 2 до края на периода на наблюдение.

г. n2 = брой на участниците в риск по отношение на крайната точка.

д. Двустранният 95%-ен доверителен интервал (ДИ) за ефикасност на ваксината е получен на базата на метода на Clopper и Pearson, коригиран спрямо времето на наблюдение.

е. Включва потвърдени случаи при участници на възраст 12 до 15 години: 0 в групата с иРНК ваксината срещу COVID-19; 16 в групата с плацебо.

В актуализираните анализи за ефикасност, ефикасността на иРНК ваксината срещу COVID-19 при превенцията на поява на COVID-19 от 7-мия след Доза 2 в сравнение с плацебо е 91,1% (95% ДИ от 88,8% до 93,0%) при участниците в популацията, оценима за ефикасност, със или без данни за предишна инфекция със SARS-CoV-2.

Допълнително актуализираните анализи за ефикасност по подгрупи показват сходни точкови оценки за ефикасност в групите по пол, етническа принадлежност, географско положение и при участниците със съпътстващи заболявания и затлъстяване, свързани с висок риск от тежка форма на COVID-19.

Ефикасност срещу тежка форма на COVID-19
Актуализиран анализ на вторичните крайни точки за ефикасност подкрепя ползата от иРНК ваксината срещу COVID-19. Ваксината предотвратява тежка форма на COVID-19.

От 13 март 2021 г. ефикасността на ваксината срещу тежка форма на COVID-19 е представена само за участници със или без предишна инфекция със SARS-CoV-2 (Таблица 5), тъй като броят на случаите на COVID-19 при участници без предишна инфекция със SARS-CoV-2 е същият като този при участници със или без предишна инфекция със SARS-CoV-2 и в двете групи – на иРНК ваксината срещу COVID-19 и на плацебо.

Таблица 5: Ефикасност на ваксината – първа поява на тежка форма на COVID-19 при участници със или без предишна инфекция със SARS-CoV-2 на базата на определението на Агенцията за контрол на храните и лекарствата (Food and Drug Administration, FDA)* след Доза 1 или от 7-мия ден след Доза 2 в периода на проследяване на плацебо-контролираното проучване

	иРНК ваксина срещу COVID-19 Случаи n1[а] Период на наблюдение (n2[б])	**Плацебо Случаи n1[а] Период на наблюдение (n2[б])**	**Ефикасност на ваксината, % (95% ДИ[в])**
След Доза 1[г]	1 8,439[д] (22 505)	30 8,288[д] (22 435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 дни след Доза 2[е]	1 6,522[ж] (21 649)	21 6,404[ж] (21 730)	95,3 (70,9; 99,9)

Забележка: Потвърдените случаи са определени чрез полимеразна верижна реакция с обратна

транскриптаза (Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction, RT-PCR) и поне 1 симптом, съответстващ на COVID-19 (симптомите включват: повишена температура; новопоявила се или засилила се кашлица; новопоявил се или засилил се задух; втрисане; новопоявила се или увеличила се болка в мускулите; новопоявила се загуба на вкус или мирис; възпалено гърло; диария; повръщане).
* Тежка форма на COVID-19, както е определено от FDA, е потвърден COVID-19 и наличие на най-малко 1 от следните:

- Клинични признаци в покой, показателни за тежко системно заболяване (дихателна честота ≥30 вдишвания в минута, сърдечна честота ≥125 удара в минута, кислородна сатурация ≤93% на стаен въздух на морското равнище или съотношение на артериалното парциално налягане на кислорода към фракцията вдишан кислород <300 mm Hg);
- Дихателна недостатъчност [определена като нужда от подаване на кислород с висок поток, неинвазивна вентилация, механична вентилация или екстракорпорална мембранна оксигенация (extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)];
- Данни за шоково състояние (систолично кръвно налягане < 90 mm Hg, диастолично кръвно налягане < 60 mm Hg или нужда от вазопресори);
- Значима остра бъбречна, чернодробна или неврологична дисфункция;
- Приемане в отделение за интензивни грижи;
- Смърт.

а. n1 = Брой участници, отговарящи на определението за крайната точка.
б. n2 = Брой на участниците в риск по отношение на крайната точка.
в. Двустранният доверителен интервал (ДИ) за ефикасността на ваксината е получен на базата на метода на Clopper и Pearson, коригиран спрямо времето на наблюдение.
г. Ефикасност, оценена на базата на цялата налична (модифицирана intent-to-treat) популация от участници, получили Доза 1, за оценка на ефикасността, която включва всички рандомизирани участници, получили най-малкото 1 доза от изпитваната интервенция.
д. Общ период на наблюдение в хиляди (1 000) човекогодини за дадената крайна точка при всички участници във всяка рискова група по отношение на крайната точка. Времевият период за натрупване на случаи на COVID-19 е от Доза 1 до края на периода на наблюдение.
е Ефикасност, оценена на базата на популацията, оценима за ефикасност (на 7-мия ден), която включва всички подходящи рандомизирани участници, получили всички дози от изпитваната интервенция, както са рандомизирани в предварително определения прозорец, без други съществени отклонения от протокола, както е определено от клиницист.
ж. Общ период на наблюдение в хиляди (1 000) човекогодини за дадената крайна точка при всички участници във всяка рискова група по отношение на крайната точка. Времевият период за натрупване на случаи на COVID-19 е от 7-мия ден след Доза 2 до края на периода на наблюдение.

Ефикасност и имуногенност при юноши на възраст 12 до 15 години – след 2 дози
При първоначален анализ на Проучване 2 при юноши на възраст 12 до 15 години (с медиана на продължителността на проследяване >2 месеца след Доза 2) без данни за предишна инфекция, няма случаи при 1 005 участници, получили ваксината, и има 16 случая при 978 участници, получили плацебо. Точковата оценка за ефикасност е 100% (95% доверителен интервал 75,3; 100,0). При участници със или без данни за предишна инфекция има 0 случая при 1 119-те участници, получили ваксината, и 18 случая при 1 110-те участници, получили плацебо. Това също показва, че точковата оценка за ефикасност е 100% (95% доверителен интервал 78,1; 100,0).

Актуализирани анализи за ефикасност са направени при допълнително потвърдени случаи на COVID-19, възникнали до 6 месеца след Доза 2 по време на заслепеното плацебо-контролирано проследяване в популацията за ефикасност.

В актуализирания анализ за ефикасност на Проучване 2 при юноши на възраст 12 до 15 години, без данни за предишна инфекция, случаи на заболяване не са наблюдавани при 1 057 участници, получили ваксината, а при 1 030 получили плацебо има 28 случая. Точковата оценка за ефикасност е 100% (95% доверителен интервал 86,8; 100,0). При участници със или без данни за предишна инфекция има 0 случая при 1 119 получили ваксината, а при 1 109 участници, получили плацебо има 30 случая. Това също показва, че точковата оценка за ефикасност е 100% (95% доверителен интервал 87,5, 100,0).

В Проучване 2 е проведен анализ на титрите на неутрализиращите антитела срещу SARS-CoV-2 1 месец след Доза 2 при избрана на случаен принцип подгрупа участници без

серологични или вирусологични данни за минала инфекция със SARS-CoV-2 до 1 месец след Доза 2, сравняващ отговора при юноши на възраст 12 до 15 години (n = 190) с този при участници на възраст 16 до 25 години (n = 170).

Съотношението на средно геометричните титри (geometric mean titres, GMT) при възрастовата група 12 до 15 години спрямо възрастовата група 16 до 25 години е 1,76, с 2-странен 95% ДИ 1,47 до 2,10. Следователно е достигнат критерият за не по-малка ефикасност, който е съотношение 1,5 , тъй като долната граница на 2-странния 95% ДИ за средно геометричното съотношение (geometric mean ratio, GMR) е >0,67.

Имуногенност при участници на възраст 18 и повече години – след бустер доза
Ефективността на една бустер доза Comirnaty се базира на оценка на титрите на неутрализиращите антитела срещу SARS-CoV-2, намаляващи вирусната активност с 50% (NT50) (USA_WA1/2020) в Проучване 2. В това проучване бустер дозата е приложена 5 до 8 месеца (медиана 7 месеца) след втората доза. В Проучване 2, анализите на NT50 1 месец след бустер дозата, сравнявани с тези 1 месец след първичната серия, при лица на възраст 18 до 55 години без серологични или вирусологични данни за минала инфекция със SARS-CoV-2 до 1 месец след бустер ваксинация показват не по-малка ефикасност по отношение както на средно геометричното съотношение (GMR), така и на разликата в степента на серологичен отговор. Серологичният отговор при един участник се определя като постигане на ≥4 пъти повишение на NT50 от изходно ниво (преди първичната серия). Тези анализи са обобщени в Таблица 6.

Таблица 6: Тест за неутрализация на SARS-CoV-2 - NT50 (титър)[†] (SARS-CoV-2 USA_WA1/2020) – сравнение на GMR и серологичния отговор 1 месец след бустер доза спрямо 1 месец след първична серия – участници на възраст 18 до 55 години без данни за инфекция до 1 месец след бустер доза* – популация, оценима за имуногенност на бустер доза[±]

Анализ	n	1 месец след бустер доза (95% ДИ)	1 месец след първична серия (95% ДИ)	1 месец след бустер доза/- 1 месец след първична серия (97,5% ДИ)	Постигната цел за не по-малка ефикасност (Д/Н)
Средно геометричен титър на неутрализиращите антитела, намаляващ вирусната активност с 50% (GMT[б])	212[а]	2466,0[б] (2202,6; 2760,8)	750,6[б] (656,2; 858,6)	3,29[в] (2,77; 3,90)	Д[г]
Степен на серологичен отговор (%) при титър на неутрализиращите антитела, намаляващ вирусната активност с 50%[†]	200[д]	199[е] 99,5% (97,2%; 100,0%)	196[е] 98,0% (95,0%; 99,5%)	1,5%[ж] (-0,7%; 3,7%[з])	Д[и]

Съкращения: ДИ = доверителен интервал; GMR = средно геометрично съотношение; GMT = средно геометричен титър; LLOQ = долна граница на количествено определяне; N-свързващ = свързващ нуклеопротеина на SARS-CoV-2; NAAT = тест за амплификация на нуклеинови киселини; NT50 = титър на неутрализиращите антитела, намаляващ вирусната активност с 50%; SARS-CoV-2 = тежък остър респираторен синдром коронавирус 2; Д/Н = да/не.

† SARS-CoV-2 NT50 е определен с помощта на тест за микронеутрализация на SARS-CoV-2 mNeonGreen вирус. При анализа се използва флуоресцентен репортер вирус, получен от щама USA_WA1/2020, и вирусната неутрализация се отчита във Vero клетъчни монослоеве. NT50 на пробите се определя като реципрочното серумно разреждане, при което 50% от вируса се неутрализира.

* В анализа са включени участници без серологични или вирусологични данни (до 1 месец след бустер доза Comirnaty) за минала инфекция със SARS-CoV-2 (т.е. отрицателни за N-свързващи антитела [серум] и неоткрит SARS-CoV-2 с NAAT [назална натривка]) и с отрицателен резултат от NAAT (назална натривка) при всяка непланирана визита до 1 месец след бустер доза.

± Всички подходящи участници, получили 2 дози Comirnaty, както са рандомизирани първоначално, с приложена Доза 2 в рамките на предварително определения прозорец (в рамките на 19 до 42 дни след Доза 1), получили бустер доза Comirnaty, с поне 1 валиден и определен резултат за имуногенност след бустер доза при вземане на кръв в рамките на подходящ прозорец (в рамките на 28 до 42 дни след бустер дозата) и без други съществени отклонения от протокола, както е определено от клиницист.

а. n = брой участници с валидни и ясни резултати от анализа и в двете времеви точки за вземане на проба в рамките на опредения прозорец

б. GMT и 2-страните 95% ДИ са изчислени чрез степенуване на средната логаритмична стойност на титрите и съответните ДИ (на базата на разпределението на Student t). Резултатите от анализа под LLOQ са зададени като 0,5 × LLOQ.

в. GMR и 2-странните 97,5% ДИ са изчислени чрез степенуване на средната разлика в логаритмичните стойности от анализа и съответните ДИ (на базата на разпределението на Student t).

г. Не по-малка ефикасност е декларирана, ако долната граница на 2-странния 97,5% ДИ за GMR е >0,67 и точковата оценка за GMR е ≥0,80.

д. n = брой участници с валидни и ясни резултати от теста за посочения анализ на изходно ниво, 1 месец след Доза 2 и 1 месец след бустер дозата в рамките на опредения прозорец. Тези стойности са знаменатели при процентните изчисления.

е. брой участници със серологичен отговор за дадения анализ при дадената доза/времева точка за вземане на проба. Точен 2-странен ДИ, базиран на метода на Clopper и Pearson.

ж. Разлика в съотношенията, изразени като процент (1 месец след бустер доза – 1 месец след Доза 2).

з. Коригиран 2-странен ДИ на Wald за разликата в съотношенията, изразена като процент.

и. Не по-малка ефикасност е декларирана, ако долната граница на 2-странния 97,5% ДИ за процентната разлика е >-10%.

Относителна ефикасност на ваксината при участници на възраст 16 и повече години – след бустер доза

В един междинен анализ за ефикасност от Проучване 4, плацебо-контролирано проучване с приложение на бустер доза, проведено при приблизително 10 000 участници на възраст 16 и повече години, набрани от Проучване 2, са оценени данни за потвърдени случаи на COVID-19, натрупани най-рано от 7-мия ден след бустер ваксинацията до датата на заключване на данните 5 октомври 2021 г., това се явява период на проследяване след бустер доза с медиана 2,5 месеца. Бустер дозата е приложена 5 до 13 месеца (медиана 11 месеца) след втората доза. Оценена е ефикасността на ваксината в групата с бустер доза Comirnaty след първичната серия в сравнение с групата с плацебо вместо бустер доза, получила само първичната серия.

Информацията за относителната ефикасност на ваксината при участници на възраст 16 и повече години без данни за предишна инфекция със SARS-CoV-2 е представена в Таблица 7. Относителната ефикасност на ваксината при участници със и без данни за предишна инфекция със SARS-CoV-2 е 94,6% (95% доверителен интервал 88,5% до 97,9%), подобно на тази, наблюдавана при участници без данни за предишна инфекция. Броят на първичните случаи на COVID-19, наблюдавани от 7-мия ден след бустер ваксинацията, е 7 в групата с Comirnaty и 124 в групата с плацебо.

Таблица 7: Ефикасност на ваксината – първа поява на COVID-19 от 7-мия ден след бустер ваксинация – участници на възраст 16 и повече години без данни за инфекция – популация, оценима за ефикасност

Първа поява на COVID-19 от 7-мия ден след бустер доза при участници без данни за предишна инфекция със SARS-CoV-2*			
	Comirnaty **N[а]=4 695** **Случаи** **n1[б]** **Време на наблюдение[в]** **(n2[г])**	**Плацебо** **N[а]=4 671** **Случаи** **n1[б]** **Време на наблюдение[в]** **(n2[г])**	**Относителна ефикасност на ваксината[д] %** **(95% ДИ[е])**
Първа поява на COVID-19 от 7-мия ден след бустер ваксинация	6 0,823 (4 659)	123 0,792 (4 614)	95,3 (89,5; 98,3)

Забележка: Потвърдените случаи са определени чрез полимеразна верижна реакция с обратна транскриптаза (Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction, RT-PCR) и поне 1 симптом, съответстващ на COVID-19 (симптомите включват: повишена температура; новопоявила се или засилила се кашлица; новопоявил се или засилил се задух; втрисане; новопоявила се или увеличила се болка в мускулите; новопоявила се загуба на вкус или мирис; възпалено гърло; диария; повръщане).

* В анализа са включени участници без серологични и вирусологични данни (преди 7-мия ден след бустер ваксинацията) за минала инфекция със SARS-CoV-2 (т.е. отрицателни за антитела с N-свързване [серум] на Визита 1 и неоткрит SARS-CoV-2 с NAAT [назална натривка] на Визита 1 и с отрицателен резултат от NAAT [назална натривка] при всяка непланирана визита преди 7-мия ден след бустер ваксинацията).

а. N = Брой участници в посочената група.

б. n1 = Брой участници, отговарящи на определението за крайната точка.

в. Общ период на наблюдение в хиляди (1 000) човекогодини за дадената крайна точка при всички участници във всяка рискова група по отношение на крайната точка. Времевият период за натрупване на случаи на COVID-19 е от 7-мия ден след бустер ваксинацията до края на периода на наблюдение.

г. n2 = брой на участниците в риск по отношение на крайната точка.

д. Относителна ефикасност на ваксината в групата с бустер доза Comirnaty в сравнение с плацебо групата (без бустер доза).

е. Двустранният доверителен интервал (ДИ) за относителна ефикасност на ваксината е получен на базата на метода на Clopper и Pearson, коригиран за времето на наблюдение.

Имуногенност на бустер доза след първична ваксинация с друга разрешена за употреба ваксина срещу COVID-19

Изводите по отношение на ефективността на бустер доза Comirnaty (30 µg) при лица, завършили първична ваксинация с друга разрешена за употреба ваксина срещу COVID-19 (хетероложна бустер доза), се основават на данните за имуногенност, получени от независимо открито клинично проучване фаза 1/2 на Националните здравни институти (National Institutes of Health, NIH) (NCT04889209), проведено в Съединените щати. В това проучване възрастни (диапазон 19 до 80 години), които са завършили първична ваксинация със серия от 2 дози Moderna 100 µg (N = 51, средна възраст 54±17), единична доза Janssen (N = 53, средна възраст 48±14) или серия от 2 дози Comirnaty 30 µg (N = 50, средна възраст 50±18) най-малко 12 седмици преди включването им в проучването и в анамнезата на които не се съобщава за инфекция със SARS-CoV-2, са получили бустер доза Comirnaty (30 µg). Бустер ваксинацията с Comirnaty индуцира увеличаване на GMR на титрите на неутрализиращите антитела 36, 12 и 20 пъти съответно след първичните дози Janssen, Moderna, и Comirnaty.

Хетероложна бустер ваксинация с Comirnaty е оценена също и в проучването CoV-BOOST (EudraCT 2021-002175-19), многоцентрово, рандомизирано, контролирано проучване фаза 2 на бустер ваксинация с трета доза срещу COVID-19, в което 107 възрастни участници (с медиана на възрастта 71 години, интерквартилен диапазон 54 до 77 години) са рандомизирани най-малко 70 дни след 2 дози ваксина срещу COVID-19 на AstraZeneca. След първичната серия с ваксина срещу COVID-19 на AstraZeneca, псевдовирус (див тип), промяната в GMR на NT50-

титрите на неутрализиращите антитела се увеличава 21,6 пъти с прилагането на хетероложна бустер доза Comirnaty (n = 95).

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Comirnaty в педиатричната популация при превенция на COVID-19 (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Неприложимо.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните проучвания за токсичност при многократно прилагане, репродуктивна токсичност и токсичност за развитието.

Обща токсичност

Плъхове, на които Comirnaty е прилагана интрамускулно (получаващи 3 пълни дози за хора веднъж седмично, генериращи относително високи нива при плъхове поради различията в телесното тегло), показват малък оток и еритем на мястото на инжектиране и увеличаване на белите кръвни клетки (включително базофили и еозинофили), съответстващи на възпалителен отговор, както и вакуолизация на порталните хепатоцити без данни за чернодробно увреждане. Всички ефекти са били обратими.

Генотоксичност/канцерогенност

Не са провеждани проучвания нито за генотоксичност, нито за канцерогенност. Не се очаква компонентите на ваксината (липиди и иРНК) да имат генотоксичен потенциал.

Репродуктивна токсичност

Репродуктивната токсичност и токсичността за развитието са изследвани при плъхове в комбинирано проучване на фертилитета и токсичността за развитието, при което Comirnaty е прилаган интрамускулно на женски плъхове преди чифтосване и по време на гестация (получаващи 4 пълни дози за хора, генериращи относително високи нива при плъхове поради различията в телесното тегло, в периода между ден 21 преди чифтосването и гестационен ден 20). Отговори с поява на неутрализиращи антитела срещу SARS-CoV-2 има при животните майки от периода преди чифтосването до края на проучването в постнатален ден 21, както и при фетусите и поколението. Няма свързани с ваксината ефекти върху фертилитета, бременността или ембриофеталното развитие или развитието на поколението. Липсват данни за Comirnaty относно преминаването на ваксината през плацентата или екскрецията в млякото.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

((4-хидроксибутил)азанедиил)бис(хексан-6,1-диил)бис(2-хексилдеканоат) (ALC-0315)
2-[(полиетиленгликол)-2000]-N,N-дитетрадецилацетамид (ALC-0159)
1,2-дистеароил-sn-глицеро-3-фосфохолин (DSPC)
Холестерол
Трометамол
Трометамолов хидрохлорид

Захароза
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон

Замразен флакон

12 месеца, когато се съхранява при -90°C до -60°C.

Ваксината се получава замразена при -90°C до -60°C. След получаване замразената ваксина може да се съхранява или при -90°C до -60°C, или при 2ºC до 8ºC.

Когато се съхраняват замразени при -90°C до -60°C, опаковките с 10 флакона ваксина могат да се размразят при 2°C до 8°C за 6 часа, а единични флакони могат да се размразят при стайна температура (до 30°C) за 30 минути.

Размразен флакон

10 седмици съхранение и транспортиране при 2°C до 8°C в рамките на 12-месечния срок на годност.

- След преместване на ваксината за съхранение при 2°C до 8°C върху картонената опаковка трябва да се запише новият срок на годност и ваксината трябва да се използва или да се изхвърли съобразно този срок. Първоначалният срок на годност трябва да се задраска.
- Ако ваксината е получена при 2°C до 8°C, тя трябва да се съхранява при 2°C до 8°C. Срокът на годност върху картонената опаковка трябва да е бил коригиран, за да отразява срока на годност при съхранение в хладилник и първоначалният срок на годност трябва да е бил задраскан.

Преди употреба неотворените флакони могат да се съхраняват до 12 часа при температура между 8°C и 30°C.

С размразените флакони може да се работи в условия на стайна светлина.

След размразяване ваксината не трябва да се замразява отново.

Работа при температурни отклонения при съхранение в хладилник

- Данните за стабилност показват, че неотвореният флакон е стабилен до 10 седмици, когато се съхранява при температура от -2°C до 2°C, в рамките на 10-седмичния период на съхранение между 2°C и 8°C.
- Данните за стабилност показват, че флаконът може да се съхранява до 24 часа при температура 8°C до 30°C, включително до 12 часа след първото пробиване на запушалката на флакона.

Тази информация е предназначена да упъти медицинските специалисти само в случай на временно температурно отклонение.

Отворен флакон

Доказана е химична и физична стабилност по време на употреба за 12 часа при 2ºC до 30ºC, което включва до 6 часа време за транспортиране. От микробиологична гледна точка, освен ако начинът на отваряне изключва рискове от микробна контаминация, продуктът трябва да се използва веднага. Ако не се използва веднага, времето и условията на съхранение по време на употреба са отговорност на потребителя.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява във фризер при -90°C до -60°C.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.
По време на съхранение сведете до минимум излагането на стайна светлина и избягвайте излагане на пряка слънчева светлина и ултравиолетова светлина.

За условията на съхранение след размразяване и първоначално отваряне вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

2,25 ml дисперсия в прозрачен многодозов флакон (стъкло тип I) 2 ml със запушалка (синтетична бромобутилова гума), с алуминиева обкатка и отчупващо се сиво пластмасово капаче. Всеки флакон съдържа 6 дози, вижте точка 6.6.

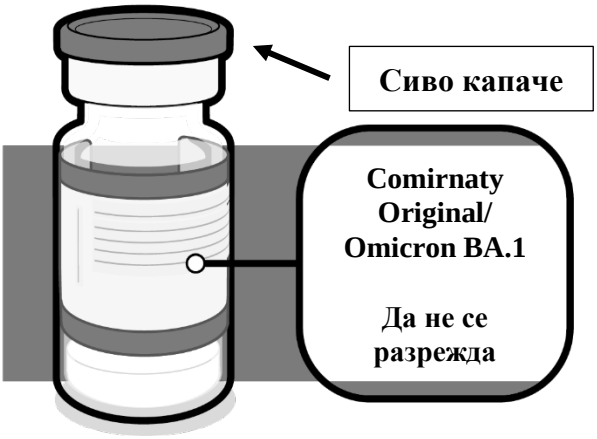
Видове опаковки: 10 флакона или 195 флакона

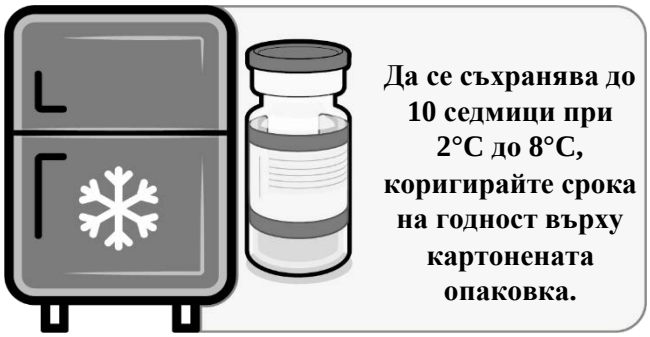
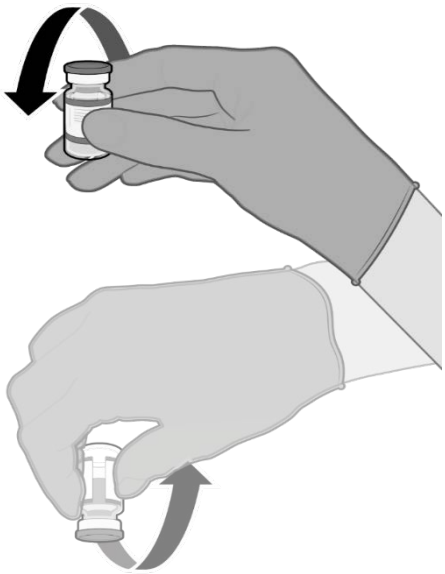
Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

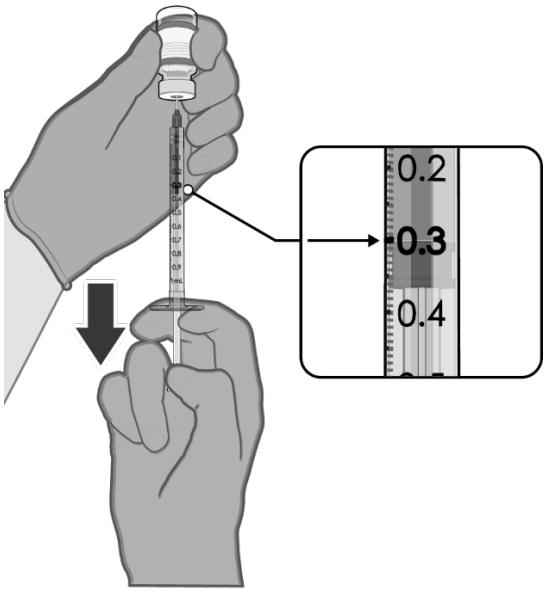
6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Указания за работа

Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 микрограма)/доза трябва да се приготви от медицински специалист, като се използва асептична техника, за да се гарантира стерилността на приготвената дисперсия.

ПРОВЕРКА НА ФЛАКОНА COMIRNATY ORIGINAL/OMICRON BA.1 (15/15 МИКРОГРАМА)/ДОЗА ИНЖЕКЦИОННА ДИСПЕРСИЯ (ЛИЦА НА 12 И ПОВЕЧЕ ГОДИНИ)	
	• Проверете дали флаконът е със сиво пластмасово капаче и сив контур, ограждащ етикета, и дали името на продукта е Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 микрограма)/доза инжекционна дисперсия. • Ако флаконът е със сиво пластмасово капаче и сив контур и името на продукта е Comirnaty 30 микрограма/доза инжекционна дисперсия или Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 микрограма)/доза инжекционна дисперсия, моля, направете справка с кратката характеристика на продукта за тази форма. • Ако флаконът е с лилаво пластмасово капаче, моля, направете справка с кратката характеристика на продукта за Comirnaty 30 микрограма/доза концентрат за инжекционна дисперсия. • Ако флаконът е с оранжево пластмасово капаче, моля, направете справка с кратката характеристика на продукта за Comirnaty 10 микрограма/доза концентрат за инжекционна дисперсия или Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 микрограма)/доза концентрат за инжекционна дисперсия. • Ако флаконът е с кафяво-червеникаво пластмасово капаче, моля, направете справка с кратката характеристика на продукта за Comirnaty 3 микрограма/доза концентрат за инжекционна дисперсия.

ПРЕДИ УПОТРЕБА НА COMIRNATY ORIGINAL/OMICRON BA.1 (15/15 МИКРОГРАМА)/ДОЗА ИНЖЕКЦИОННА ДИСПЕРСИЯ (ЛИЦА НА 12 И ПОВЕЧЕ ГОДИНИ)	
	• Ако многодозовият флакон се съхранява замразен, той трябва да се размрази преди употреба. Замразените флакони трябва да се пренесат в среда с температура 2°C до 8°C, за да се размразят; размразяването на една опаковка с 10 флакона може да отнеме 6 часа. Уверете се, че флаконите са напълно размразени преди употреба. • След преместване на флаконите за съхранение при 2°C до 8°C, коригирайте срока на годност върху картонената опаковка. • Неотворените флакони могат да се съхраняват до 10 седмици при 2°C до 8°C, без да се превишава отпечатаният срок на годност (Годен до:). • Възможен е друг вариант, при който единични замразени флакони може да се размразят за 30 минути при температура до 30°C. • Преди употреба неотвореният флакон може да се съхранява до 12 часа при температура до 30°C. С размразените флакони може да се работи в условия на стайна светлина.
 **Внимателно 10 пъти**	• Внимателно размесете, като обърнете флаконите 10 пъти. Не разклащайте. • Преди размесване размразената дисперсия може да съдържа бели до почти бели непрозрачни аморфни частици. • След размесване ваксината трябва да представлява бяла до почти бяла дисперсия без видими частици. Не използвайте ваксината при наличие на частици или промяна в цвета.

ПРИГОТВЯНЕ НА ИНДИВИДУАЛНИ ДОЗИ 0,3 ml COMIRNATY ORIGINAL/OMICRON BA.1 (15/15 МИКРОГРАМА)/ДОЗА ИНЖЕКЦИОННА ДИСПЕРСИЯ (ЛИЦА НА 12 И ПОВЕЧЕ ГОДИНИ)	
 **0,3 ml ваксина**	• Като използвате асептична техника, почистете запушалката на флакона с тампон за еднократна употреба, напоен с антисептичен разтвор. • Изтеглете 0,3 ml Comirnaty Original/Omicron BA.1. Трябва да се използват спринцовки и/или игли с малък мъртъв (неизползваем) обем, за да се изтеглят 6 дози от един флакон. Комбинацията от спринцовка и игла с малък мъртъв обем трябва да има мъртъв обем не по-голям от 35 микролитра. Ако се използват стандартни спринцовки и игли, може да няма достатъчен обем за изтегляне на шест дози от един флакон. • Всяка доза трябва да съдържа 0,3 ml ваксина • Ако количеството на останалата във флакона ваксина не може да достави една цяла доза от 0,3 ml, изхвърлете флакона и излишния обем • Запишете съответните дата/час върху флакона. Изхвърлете неизползваната ваксина 12 часа след първото пробиване на запушалката на флакона.

<u>Изхвърляне</u>

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Германия
тел.: +49 6131 9084-0
факс: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/20/1528/006

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 21 декември 2020 г.
Дата на последно подновяване: 10 октомври 2022 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата http://www.ema.europa.eu.

▼Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 микрограма)/доза инжекционна дисперсия
иРНК ваксина срещу COVID-19 (нуклеозидно модифицирана)
COVID-19 mRNA Vaccine (nucleoside modified)

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Това е многодозов флакон със сиво капаче. Да не се разрежда преди употреба.

Един флакон (2,25 ml) съдържа 6 дози по 0,3 ml, вижте точки 4.2 и 6.6.

Една доза (0,3 ml) съдържа 15 микрограма тозинамеран (tozinameran) и 15 микрограма фамтозинамеран (famtozinameran), иРНК ваксина срещу COVID-19 (включена в липидни наночастици).

Тозинамеран е едноверижна, 5'-кепирана информационна РНК (иРНК), произведена с използване на безклетъчна *in vitro* транскрипция от съответните ДНК-матрици, кодиращи вирусния S (spike) протеин на SARS-CoV-2 (оригинална). Фамтозинамеран е едноверижна, 5'-кепирана информационна РНК (иРНК), произведена с използване на безклетъчна *in vitro* транскрипция от съответните ДНК-матрици, кодиращи вирусния S (spike) протеин на SARS-CoV-2 (Omicron BA.4-5).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционна дисперсия
Ваксината представлява бяла до почти бяла замразена дисперсия (pH: 6,9 – 7,9).

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 микрограма)/доза инжекционна дисперсия е показана за активна имунизация за превенция на заболяването COVID-19, причинено от SARS-CoV-2, на лица на възраст 12 и повече години, получили преди това най-малкото курс на първична ваксинация срещу COVID-19 (вж. точки 4.2 и 5.1).

Употребата на тази ваксина трябва да е в съответствие с официалните препоръки.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка
Курс на първична ваксинация
Дозата Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 е 0,3 ml, прилагана интрамускулно.

Трябва да има интервал от най-малко 3 месеца между приложението на Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 и предишната, последно приложена, доза ваксина срещу COVID-19.

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 е показана само при лица, получили преди това най-малкото курс на първична ваксинация срещу COVID-19.

За подробна информация относно курса на първична ваксинация за възрастовата група 12 и повече години, вижте кратката характеристика на продукта за Comirnaty 30 микрограма/доза концентрат за инжекционна дисперсия и Comirnaty 30 микрограма/доза инжекционна дисперсия.

Педиатрична популация

Предлага се педиатрична лекарствена форма за лица на възраст 5 до 11 години (т.е. на възраст 5 до под 12 години). За подробна информация, моля вижте кратката характеристика на продукта за Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 микрограма)/доза концентрат за инжекционна дисперсия.

Безопасността и ефикасността на Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 при деца на възраст под 12 години все още не са установени. Липсват данни.

Популация в старческа възраст

Не се налага коригиране на дозата при лица в старческа възраст ≥ 65 години.

Начин на приложение

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 микрограма)/доза инжекционна дисперсия трябва да се прилага интрамускулно (вж. точка 6.6). Да не се разрежда преди употреба.

Флаконите Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 съдържат 6 дози ваксина по 0,3 ml. За да се изтеглят 6 дози от един флакон, трябва да се използват спринцовки и/или игли с малък (неизползваем) мъртъв обем. Комбинацията от спринцовка и игла с малък мъртъв обем трябва да има мъртъв обем не по-голям от 35 микролитра. Ако се използват стандартни спринцовки и игли, може да няма достатъчен обем за изтегляне на шест дози от един флакон. Независимо от вида на спринцовката и иглата:

- Всяка доза трябва да съдържа 0,3 ml ваксина.
- Ако количеството на останалата във флакона ваксина не може да достави една цяла доза от 0,3 ml, изхвърлете флакона и излишния обем.
- Не събирайте излишъците ваксина от няколко флакона.

Предпочитаното място е делтоидният мускул в горната част на ръката.

Не инжектирайте ваксината интраваскуларно, подкожно или интрадермално.

Ваксината не трябва да се смесва в една и съща спринцовка с други ваксини или лекарствени продукти.

За предпазните мерки, които трябва да бъдат взети преди приложение на ваксината, вижте точка 4.4.

За указанията относно размразяването, работата и изхвърлянето на ваксината вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Общи препоръки

Свръхчувствителност и анафилаксия

Има съобщения за събития на анафилаксия. Винаги трябва да има на разположение подходящо медицинско лечение и наблюдение в случай на анафилактична реакция след приложение на ваксината.

Препоръчва се внимателно наблюдение в продължение на най-малко 15 минути след ваксинацията. Не трябва да се прилага следваща доза от ваксината на лица, получили анафилаксия след предишна доза Comirnaty.

Миокардит и перикардит

Съществува повишен риск от миокардит и перикардит след ваксинация с Comirnaty. Тези заболявания могат да се развият до няколко дни след ваксинацията и настъпват предимно в рамките на 14 дни. Те са наблюдавани по-често след втората ваксинация и по-често при юноши и по-млади мъже. Наличните данни показват, че протичането на миокардит и перикардит след ваксинацията не се различава от това при миокардит или перикардит като цяло (вж. точка 4.8).

Медицинските специалисти трябва да бъдат бдителни за признаците и симптомите на миокардит и перикардит. Ваксинираните лица (включително родителите или обгрижващите лица) трябва да бъдат инструктирани да потърсят незабавно медицинска помощ, ако развият симптоми, показателни за миокардит или перикардит, като (остра и продължителна) болка в гърдите, задух или палпитации след ваксинацията.

Медицинските специалисти трябва да направят справка с ръководствата и/или специалистите за диагностициране и лечение на това заболяване.

Реакции, свързани с тревожност

Във връзка със самия процес на ваксинация могат да възникнат реакции, свързани с тревожност, включително вазовагални реакции (синкоп), хипервентилация или реакции, свързани със стреса (напр. замаяност, палпитации, ускорена сърдечна честота, промени в кръвното налягане, парестезия, хипестезия и изпотяване). Реакциите, свързани със стреса, са преходни и отзвучават от само себе си. Хората трябва да бъдат посъветвани да информират за тези симптоми ваксиниращия ги за оценка. Важно е да се вземат предпазни мерки, за да се предотврати нараняване от припадане.

Съпътстващо заболяване

Ваксинацията трябва да се отложи при лица, страдащи от остро тежко фебрилно заболяване или остра инфекция. Наличието на лека инфекция и/или невисока температура не трябва да става причина за отлагане на ваксинацията.

Тромбоцитопения и нарушения на кръвосъсирването

Както при други интрамускулни инжекции ваксината трябва да се прилага внимателно при лица, получаващи антикоагулантна терапия или лица с тромбоцитопения или някакво нарушение на кръвосъсирването (като хемофилия), тъй като при тези лица могат да възникнат кървене или образуване на синини след интрамускулно приложение.

Имунокомпрометирани лица

Ефикасността и безопасността на ваксината не са оценени при имунокомпрометирани лица, включително тези, получаващи имуносупресивна терапия. Ефикасността на Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 може да е по-ниска при имунокомпрометирани лица.

Продължителност на защитата

Продължителността на защитата, предоставяна от ваксината, не е известна, тъй като тя все още се определя в текущи клинични проучвания.

Ограничения на ефективността на ваксината

Както при всяка ваксина, ваксинацията с Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 може да не защити всички ваксинирани.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията.

Съпътстващото приложение на Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 с други ваксини не е проучено.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Все още липсват данни относно употребата на Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 по време на бременност.

Все пак голям обем данни, получени от наблюдението на бременни жени, ваксинирани с първоначално разрешената за употреба ваксина Comirnaty през втория и третия триместър, не показват увеличаване на случаите на бременност с нежелан изход. Макар че данните за изход от бременността след ваксинация, проведена по време на първия триместър, понастоящем са ограничени, не се наблюдава повишен риск от спонтанен аборт. Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие (вж. точка 5.3). Въз основа на наличните данни при други варианти на ваксината, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 може да се прилага по време на бременност.

Кърмене

Все още липсват данни относно употребата на Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 в периода на кърмене.

Все пак не се очакват ефекти при кърмени новородени/кърмачета, тъй като системната експозиция на ваксината при кърмачката е незначителна. Данните от наблюдението на жени, които са кърмели след ваксинация с първоначално разрешената за употреба ваксина Comirnaty, не показват риск от нежелани ефекти при кърмени новородени/кърмачета. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 може да се прилага в периода на кърмене.

Фертилитет

Проучванията при животни не показват преки или непреки ефекти, свързани с репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Все пак някои от ефектите, посочени в точка 4.8, могат временно да повлияят способността за шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Изводите по отношение на безопасността на бустер доза Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 се основават на данните за безопасност на бустер доза адаптирана ваксина срещу Omicron BA.1 при лица на възраст 18 и повече години, както и на бустер доза от първоначално разрешената за употреба ваксина Comirnaty при лица на възраст 5 и повече години.

Comirnaty 30 µg

Участници на възраст 16 и повече години – след 2 дози
В Проучване 2 общо 22 026 участници на възраст 16 или повече години са получили най-малкото 1 доза Comirnaty и общо 22 021 участници на възраст 16 или повече години са получили плацебо (включително 138 и 145 юноши на 16- и 17-годишна възраст съответно в групата с ваксината и групата с плацебо). Общо 20 519 участници на възраст 16 или повече години са получили 2 дози Comirnaty.

Към момента на анализа на Проучване 2 с дата на заключване на данните 13 март 2021 г. за плацебо-контролирания заслепен период на проследяване до датите на разслепяване на участниците, общо 25 651 (58,2%) участници (13 031, получили Comirnaty, и 12 620, получили плацебо) на възраст 16 и повече години са проследявани в продължение на ≥4 месеца след втората доза. Това включва общо 15 111 (7 704, получили Comirnaty, и 7 407, получили плацебо) участници от 16- до 55-годишна възраст и общо 10 540 (5 327, получили Comirnaty, и 5 213, получили плацебо) участници на възраст 56 и повече години.

Най-честите нежелани реакции при участниците на възраст 16 и повече години, получили 2 дози, са болка на мястото на инжектиране (>80%), умора (>60%), главоболие (>50%), миалгия (>40%), втрисане (>30%), артралгия (>20%), пирексия и подуване на мястото на инжектиране (>10%) и обикновено са леки или умерени по интензитет и отзвучават в рамките на няколко дни след ваксинацията. Малко по-малка честота на събитията на реактогенност се свързва с по-голяма възраст.

Профилът на безопасност при 545 участници на възраст 16 и повече години, ваксинирани с Comirnaty, които са били серопозитивни за SARS-CoV-2 на изходно ниво, е подобен на наблюдавания при общата популация.

Юноши на възраст 12 до 15 години – след 2 дози
При анализ на данните от дългосрочното проследяване за безопасност в Проучване 2, 2 260 юноши (1 131, ваксинирани с Comirnaty и 1 129, получили плацебо) са на възраст 12 до 15 години. От тях 1 559 юноши (786, ваксинирани с Comirnaty и 773, получили плацебо) са проследявани в продължение на ≥ 4 месеца след втората доза Comirnaty. Оценката на данните за безопасност в Проучване 2 продължава.

Общият профил на безопасност на Comirnaty при юноши на възраст 12 до 15 години е подобен на наблюдавания при участници на възраст 16 и повече години. Най-честите нежелани реакции при юноши на възраст 12 до 15 години, получили 2 дози, са болка на мястото на инжектиране (>90%), умора и главоболие (>70%), миалгия и втрисане (>40%), артралгия и пирексия (>20%).

Участници на възраст 16 и повече години – след бустер доза
Една подгрупа участници във фаза 2/3 на Проучване 2 - 306 възрастни на възраст 18 до 55 години, завършили първоначалния 2-дозов курс с Comirnaty, са получили бустер доза Comirnaty приблизително 6 месеца (диапазон 4,8 до 8,0 месеца) след Доза 2.

Общият профил на безопасност за бустер дозата е подобен на наблюдавания след 2 дози. Най-честите нежелани реакции при участниците на възраст 18 до 55 години са болка на мястото на инжектиране (>80%), умора (>60%), главоболие (>40%), миалгия (>30%), втрисане и артралгия (>20%).

В Проучване 4, плацебо-контролирано проучване с приложение на бустер доза, участници на възраст 16 и повече години, набрани от Проучване 2, са получили бустер доза Comirnaty (5 081 участници) или плацебо (5 044 участници) най-малко 6 месеца след втората доза Comirnaty. Като цяло, при участниците, които са получили бустер доза, медианата на времето на проследяване след бустер дозата до датата на заключване на данните (5 октомври 2021 г) е 2,5 месеца. Не са установени нови нежелани реакции на Comirnaty.

Бустер доза след първична ваксинация с друга разрешена за употреба ваксина срещу COVID-19

В 5 независими проучвания за употребата на бустер доза Comirnaty при лица, завършили първична ваксинация с друга разрешена за употреба ваксина срещу COVID-19 (хетероложна бустер доза), не са установени нови данни, свързани с безопасността (вж. точка 5.1).

Адаптирана Comirnaty срещу Omicron

Участници на възраст >55 години – след бустер доза Comirnaty Original/Omicron BA.1 (четвърта доза)
В подгрупа от Проучване 4 (Фаза 3) 305 възрастни на възраст >55 години, завършили ваксинация с 3 дози Comirnaty, са получили бустер (четвърта доза) Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 µg) 4,7 до 11,5 месеца след Доза 3. Участниците, получили бустер (четвърта доза) Comirnaty Original/Omicron BA.1, са имали период на проследяване с медиана най-малко 1,7 месеца.

Общият профил на безопасност за бустера (чертвъртата доза) Comirnaty Original/Omicron BA.1 е подобен на този, наблюдаван след бустера (третата доза) Comirnaty. Най-честите нежелани реакции при участници на възраст над 55 години са болка на мястото на инжектиране (>50%), умора (> 40%), главоболие (>30%), миалгия (>20%), втрисане и артралгия (>10%). Не са установени нови нежелани реакции на Comirnaty Original/Omicron BA.1.

Участници на възраст 18 до ≤55 години – след бустер доза моновалентна Omicron BA.1 (четвърта доза)
Безопасността на бустер доза Comirnaty Original/Omicron BA.1 при лица на възраст 18 до ≤55 години е екстраполирана от данните за безопасност от подгрупа от 315 възрастни на възраст 18 до ≤55 години, получили бустер (четвърта доза) Omicron BA.1 30 µg (моновалентна) след завършване на ваксинацията с 3 дози Comirnaty. Най-честите нежелани реакции при тези участници на възраст 18 до ≤55 години са болка на мястото на инжектиране (>70%), умора (>60%), главоболие (>40%), миалгия (>30%), втрисане (>30%) и артралгия (>20%).

Списък на нежелани реакции от клинични изпитвания на Comirnaty и Comirnaty Original/Omicron BA.1 и от постмаркетинговия опит с Comirnaty, при лица на възраст 12 и повече години, в табличен вид

Нежеланите реакции, наблюдавани по време на клиничните проучвания, са изброени по-долу, съгласно следните категории по честота:

Много чести (≥1/10),
Чести (≥1/100 до <1/10),
Нечести (≥1/1 000 до <1/100),
Редки (≥1/10 000 до <1/1 000),
Много редки (<1/10 000),
С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 1: Нежелани реакции от клиничните проучвания на Comirnaty и Comirnaty Original/Omicron BA.1 и от постмаркетинговия опит с Comirnaty при лица на възраст 12 и повече години

Системо-органен клас	**Много чести (≥1/10)**	**Чести (≥1/100 до <1/10)**	**Нечести (≥1/1 000 до <1/100)**	**Редки (≥ 1/10 000 до <1/1 000)**	**Много редки (<1/10 000)**	**С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)**
Нарушения на кръвта и лимфната система			Лимфаде-нопатия[а]			
Нарушения на имунната система			Реакции на свръх-чувстви-телност (напр. обрив, пруритус, уртикария[б], ангиоедем[б]			Анафилаксия
Нарушения на метаболизма и храненето			Намален апетит			
Психични нарушения			Безсъние			
Нарушения на нервната система	Главоболие		Летаргия	Остра периферна лицева парализа[в]		Парестезия[г]; Хипестезия[г]
Сърдечни нарушения					Миокардит [г]; Перикардит[г]	
Стомашно-чревни нарушения	Диария[г]	Гадене; Повръщане[г]				

Системо-органен клас	Много чести (≥1/10)	Чести (≥1/100 до <1/10)	Нечести (≥1/1 000 до <1/100)	Редки (≥ 1/10 000 до <1/1 000)	Много редки (<1/10 000)	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан			Хипер-хидроза; Нощни изпотява-ния			Еритема мултиформе[г]
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Артралгия; Миалгия		Болка в крайник[д]			
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Болка на мястото на инжекти-ране; Умора; Втрисане; Пирексия[е]; Оток на мястото на инжекти-ране	Зачервяване на мястото на инжекти-ране	Астения; Неразпо-ложение; Пруритус на мястото на инжек-тиране			Обширен оток на ваксинирания крайник[г]; Оток на лицето[ж]

а. По-голяма честота на лимфаденопатия (2,8% спрямо 0,4%) е наблюдавана при участници, получили бустер доза в Проучване 4, в сравнение с участници, получили 2 дози.
б. Категорията по честота за уртикария и ангиоедем е "редки".
в. През периода на проследяването за безопасност на клиничното проучване, до 14 ноември 2020 г., остра периферна лицева парализа е съобщена от четирима участници в групата с иРНК ваксината срещу COVID-19. Появата на лицева парализа е на Ден 37 след Доза 1 (Доза 2 не е приложена на участника) и Дни 3, 9 и 48 след Доза 2. Няма съобщения за случаи на остра периферна лицева парализа в групата с плацебо.
г. Нежелана реакция, установена след разрешаване за употреба.
д. Отнася се за ръката, на която е поставена ваксината.
е. По-голяма честота на пирексия е наблюдавана след втората доза в сравнение с първата доза.
ж. Съобщава се за оток на лицето при реципиенти на ваксината, на които е бил инжектиран дермален филър през постмаркетинговия период.

Описание на избрани нежелани реакции

Миокардит и перикардит

Повишеният риск от миокардит след ваксинация с Comirnaty е най-висок при юноши и по-млади мъже (вж. точка 4.4).

Две големи фармакоепидемиологични проучвания, проведени в Европа оценяват по-високия риск от миокардит при юноши и по-млади мъже след втората доза Comirnaty. Едно проучване показва, че за период от 7 дни след втората доза има около 0,265 (95% ДИ: 0,255 - 0,275) допълнителни случая на миокардит на 10 000 при 12-29-годишни юноши и мъже, в сравнение с хора без експозиция. В друго проучване за период от 28 дни след втората доза има 0,56 (95% ДИ: 0,37 - 0,74) допълнителни случая на миокардит на 10 000 при 16 до 24-годишни юноши и мъже, в сравнение с хора без експозиция.

Ограничени данни показват, че рискът от миокардит и перикардит след ваксинация с Comirnaty при деца на възраст от 5 до 11 години изглежда по-нисък, отколкото при тези на възраст от 12 до 17 години.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V и да включат партидния номер, ако е наличен.

4.9 Предозиране

Има налични данни за предозиране при 52-ма участници, включени в клиничното изпитване, които поради грешка в разреждането са получили 58 микрограма Comirnaty. Ваксинираните не съобщават за повишена реактогенност или нежелани реакции.

В случай на предозиране се препоръчва проследяване на жизнените функции и възможно симптоматично лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: ваксини, други вирусни ваксини, АТС код: J07BX03

Механизъм на действие

Нуклеозидно модифицираната информационна РНК в Comirnaty е под формата на липидни наночастици, което позволява доставянето на нереплицираща се РНК в клетките гостоприемници, за да насочи преходната експресия на S антигена на SARS-CoV-2. иРНК кодира мембранно закотвен, пълноверижен S (spike) протеин с две точкови мутации в централната част на спиралата. Мутацията на тези две аминокиселини до пролин стабилизира S (spike) протеина в антигенно предпочитана префузионна структура. Ваксината предизвиква както производство на неутрализиращи антитела, така и клетъчен имунен отговор към S (spike) антигена, което може да допринесе за защита срещу COVID-19.

Ефикасност

Адаптирана Comirnaty срещу Omicron

Изводите по отношение на ефикасността на бустер доза Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 се основават на данните за имуногенност на адаптирана ваксина срещу Omicron BA.1 при лица на възраст 55 и повече години.

Comirnaty Original/Omicron BA.1

Относителна имуногенност на ваксината при участници на възраст >55 години – след бустер доза Comirnaty Original/Omicron BA.1 (четвърта доза)
При междинен анализ на подгрупа от Проучване 4 (Подпроучване E), 610 възрастни на възраст над 55 години, завършили серия от 3 дози Comirnaty, като бустер доза (четвърта доза) са получили 1 от следните: Comirnaty (30 µg) или Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 µg). GMR и степента на серологичен отговор са оценявани на 1-вия месец след бустер ваксинация с Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 µg) до датата на заключване на данните 16 май 2022 г.,

това се явява период на проследяване след бустер доза с медиана 1,7 месеца. Бустер дозата Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 µg) е прилагана 4,7 до 11,5 месеца (медиана 6,3 месеца) след третата доза.

Първичната цел на анализа е да се направи оценка за превъзходство, по отношение на нивото на титъра на неутрализиращите антитела, и за не по-малка ефикасност, по отношение на степента на серологичен отговор, на имунния отговор срещу Omicron, индуциран от доза Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 µg), в сравнение с отговора, предизвикан от доза Comirnaty (30 µg), приложена като четвърта доза, при участници, които вече са били ваксинирани с Comirnaty, на възраст над 55 години.

Постигнато е превъзходство на Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 µg) спрямо Comirnaty (30 µg), тъй като долната граница на 2-странния 95% ДИ за GMR е >1 (Таблица 2).

Серологичният отговор се дефинира като постигане ≥4 пъти повишение от изходно ниво (преди ваксинацията в проучването). Ако стойността при измерването на изходното ниво е под LLOQ, стойности ≥4 × LLOQ се считат за серологичен отговор.

Разликата в процентите на участници, постигнали серологичен отговор към варианта Omicron, между групата с Comirnaty Original/Omicron BA.1 (71,6%) и групата с Comirnaty (57%) е 14,6% (2-странен 95% ДИ: 4,0%; 24,9%). Следователно е постигната не по-малка ефикасност.

Таблица 2: Подпроучване E - Средно геометрично съотношение при сравнението между групите на ваксините – участници без данни за инфекция до 1 месец след Доза 4 – разширена кохорта – подгрупа за имуногенност – участници на възраст над 55 години – популация, оценима за имуногенност

Анализ	**Група на ваксина (както са рандомизирани)**	**Времева точка за вземане на проба[а]**	**N[б]**	**GMT (95% ДИ[в])**	**GMR (95% ДИ[г])**
Тест за неутрализация на SARS-CoV-2 - Omicron BA.1 - NT50 (титър)	Comirnaty (30 µg)	1 месец	163	455,8 (365,9; 567,6)	
	Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 µg)	1 месец	178	711,0 (588,3; 859.2)	1,56 (1,17; 2,08)
Тест за неутрализация на SARS-CoV-2 - референтен щам - NT50 (титър)	Comirnaty (30 µg)	1 месец	182	5 998,1 (5 223,6; 6 887,4)	
	Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 µg)	1 месец	186	5 933,2 (5 188,2; 6 785,2)	0,99 (0,82; 1,20)

Съкращения: ДИ = доверителен интервал; GMR = средно геометрично съотношение; GMT = средно геометричен титър; LLOQ = долна граница на количествено определяне; N-свързване = свързване с нуклеопротеина на SARS-CoV-2; NAAT = тест за амплификация на нуклеинови киселини; NT50 = титър на неутрализиращите антитела, намаляващ вирусната активност с 50%; SARS-CoV-2 = тежък остър респираторен синдром коронавирус 2.
Забележка: Подгрупа за имуногенност = произволна извадка от 230 участници от групите ваксинирани, избрани от разширената кохорта.
Забележка: В анализа са включени участници без серологични или вирусологични данни (преди вземането на кръвна проба на 1-вия месец след ваксинацията в проучването) за минала инфекция със SARS-CoV-2 (т.е. отрицателни за антитела с N-свързване [серум] на визитите за ваксинация в проучването и 1 месец след ваксинацията в проучването, с отрицателен резултат от NAAT (назална натривка) на визитата за ваксинация в проучването и на всяка непланирана визита преди вземането на кръвна проба на 1-вия месец след ваксинацията в проучването), както и без анамнеза за COVID-19.

а. Определено по протокол време за вземане на кръвни проби.
б. n = брой участници с валидни и ясни резултати от теста за посочения анализ в дадената времева точка за вземане на проба.
в. GMT и 2-странните 95% ДИ са изчислени чрез степенуване на средната логаритмична стойност на титрите и съответните ДИ (на базата на разпределението на Student t). Резултатите от анализа под LLOQ са зададени като 0,5 × LLOQ.
г. GMR и 2-странните 95% ДИ са изчислени чрез степенуване на средната разлика в логаритмичните стойности на титрите (група на ваксината на съответния ред - Comirnaty [30 µg]) и съответния ДИ (на базата на разпределението на Student t).

Comirnaty 30 µg

Проучване 2 е многоцентрово, многонационално, рандомизирано, плацебо-контролирано, заслепено за наблюдателя проучване фаза 1/2/3 за установяване на дозата, селекция на кандидати за ваксина и ефикасност при участници на възраст 12 и повече години. Рандомизацията е стратифицирана по възраст: 12- до 15-годишна възраст, 16- до 55-годишна възраст, или на възраст 56 и повече години, с минимум 40% от участниците в групата ≥56 години. От проучването са изключени участници, които са имунокомпрометирани, и участници с предишна клинична или микробиологична диагноза за COVID-19. Включени са участници с вече съществуващо стабилно заболяване, определено като заболяване, което не налага значима промяна в терапията или хоспитализация поради влошаване на заболяването през 6-те седмици преди включването, като участници с известна стабилна инфекция с човешки имунодефицитен вирус (HIV), вируса на хепатит C (HCV) или вируса на хепатит B (HBV).

Ефикасност при участници на възраст 16 и повече години – след 2 дози
В частта фаза 2/3 на Проучване 2, на базата на натрупани данни до 14 ноември 2020 г., приблизително 44 000 участници са рандомизирани поравно и трябва да получат 2 дози иРНК ваксина срещу COVID-19 или плацебо. Анализът за ефикасност включва участници, на които втората ваксинация е направена в рамките на 19 до 42 дни след първата ваксинация. Повечето (93,1%) ваксинирани са получили втората доза 19 до 23 дни след Доза 1. Планирано е участниците да бъдат проследявани до 24 месеца след Доза 2 за оценка на безопасността и ефикасността срещу COVID-19. В клиничното проучване от участниците се е изисквало да съблюдават интервал от минимум 14 дни преди и след приложението на противогрипна ваксина, за да получат или плацебо, или иРНК ваксина срещу COVID-19. В клиничното проучване от участниците се е изисквало да съблюдават интервал от минимум 60 дни преди или след като са им били приложени кръвни продукти/продукти от кръвна плазма или имуноглобулини в рамките на времето до завършване на проучването, за да получат или плацебо, или иРНК ваксина срещу COVID-19.

Популацията за анализ на първичната точка за ефикасност включва 36 621 участници на възраст 12 и повече години (18 242 в групата с иРНК ваксината срещу COVID-19 и 18 379 в групата с плацебо), без данни за предишна инфекция със SARS-CoV-2 до 7 дни след втората доза. Допълнително има 134 участници на възраст между 16 и 17 години (66 в групата с иРНК ваксината срещу COVID-19 и 68 в групата с плацебо) и 1 616 участници - на възраст 75 и повече години (804 в групата с иРНК ваксината срещу COVID-19 и 812 в групата с плацебо).

Към момента на първичния анализ за ефикасност участниците са проследявани за симптоми на COVID-19 в продължение на общо 2 214 човекогодини в групата с иРНК ваксината срещу COVID-19 и общо 2 222 човекогодини в групата с плацебо.

Няма клинично значими разлики в общата ефикасност на ваксината при участници с риск от тежка форма на COVID-19, включително тези с 1 или повече съпътстващи заболявания, които увеличават риска от тежка форма на COVID-19 (напр. астма, индекс на телесната маса (ИТМ) ≥30 kg/m^2, хронично белодробно заболяване, захарен диабет, хипертония).

Информацията относно ефикасността на ваксината е представена в Таблица 3.

Таблица 3: Ефикасност на ваксината – първа поява на COVID-19 от 7-мия ден след Доза 2, по възрастови подгрупи – участници без данни за инфекция преди 7-мия ден след Доза 2 – популация, оценима за ефикасност (7 дни)

Първа поява на COVID-19 от 7-мия ден след Доза 2 при участници без данни за предишна инфекция със SARS-CoV-2*			
Подгрупа	**иРНК ваксина срещу COVID-19 N[а] = 18 198 Случаи n1[б] Период на наблюдение[в] (n2[г])**	**Плацебо N[а] = 18 325 Случаи n1[б] Период на наблюдение[в] (n2[г])**	**Ефикасност на ваксината, % (95% ДИ)[д]**
Всички участници	8 2,214 (17 411)	162 2,222 (17 511)	95,0 (90,0; 97,9)
16 до 64 години	7 1,706 (13 549)	143 1,710 (13 618)	95,1 (89,6; 98,1)
на възраст 65 и повече години	1 0,508 (3 848)	19 0,511 (3 880)	94,7 (66,7; 99,9)
65 до 74 години	1 0,406 (3 074)	14 0,406 (3 095)	92,9 (53,1; 99,8)
на възраст 75 и повече години	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1; 100,0)

Забележка: Потвърдените случаи са определени чрез полимеразна верижна реакция с обратна транскриптаза (Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction, RT-PCR) и поне 1 симптом, съответстващ на COVID-19 [*Определение за случай: (поне 1 от) повишена температура, новопоявила се или засилена кашлица, новопоявил се или засилен задух, втрисане, новопоявила се или увеличена болка в мускулите, новопоявила се загуба на вкус или мирис, възпалено гърло, диария или повръщане.]

* В анализа са включени участници без серологични и вирусологични данни (преди 7-мия ден след последната доза) за минала инфекция със SARS-CoV-2 (т.е. отрицателни за антитела с N-свързване [серум] на Визита 1 и неоткрит SARS-CoV-2 с тест за амплификация на нуклеинова киселина (nucleic acid amplification tests, NAAT) [назална натривка] на Визити 1 и 2) и с отрицателен резултат от NAAT (назална натривка) при всяка непланирана визита преди 7-мия ден след Доза 2.

а. N = Брой участници в посочената група.

б. n1 = Брой участници, отговарящи на определението за крайната точка.

в. Общ период на наблюдение в хиляди (1 000) човекогодини за дадената крайна точка при всички участници във всяка рискова група по отношение на крайната точка. Времевият период за натрупване на случаи на COVID-19 е от 7-мия ден след Доза 2 до края на периода на наблюдение.

г. n2 = брой на участниците в риск по отношение на крайната точка.

д. Двустранният доверителен интервал (ДИ) за ефикасност на ваксината е получен на базата на метода на Clopper и Pearson, коригиран спрямо времето на наблюдение. ДИ не е коригиран за множествени анализи.

Ефикасността на иРНК ваксината срещу COVID-19 при превенцията на първа поява на COVID-19 от 7-мия ден след Доза 2, в сравнение с плацебо, е 94,6% (95% доверителен интервал от 89,6% до 97, 6%) при участници на 16 и повече години със или без доказателства за предишна инфекция със SARS-CoV-2.

Допълнително един подгрупов анализ на първичната крайна точка показва сходни оценки на точката за ефикасност в групите по пол, етническа принадлежност и участници със съпътстващи заболявания, свързани с висок риск от тежка форма на COVID-19.

Извършени са актуализирани анализи за ефикасност при наличието на допълнителни, потвърдени случаи на COVID-19, натрупали се по време на заслепеното плацебо-контролирано проследяване, обхващащо периода до 6 месеца след Доза 2 в популацията за ефикасност.

Актуализираната информация за ефикасността на ваксината е представена в Таблица 4.

Таблица 4: Ефикасност на ваксината – първа поява на COVID-19 от 7-мия ден след Доза 2, по възрастови подгрупи – участници без данни за предишна инфекция със SARS-CoV-2* преди 7-мия ден след Доза 2 – популация, оценима за ефикасност (7 дни), по време на плацебо-контролирания период на проследяване

Подгрупа	иРНК ваксина срещу COVID-19 N[а]=20 998 Случаи n1[б] Период на наблюдение[в] (n2[г])	Плацебо N[а]=21 096 Случаи n1[б] Период на наблюдение[в] (n2[г])	Ефикасност на ваксината, % (95% ДИ[д])
Всички участници[е]	77 6,247 (20 712)	850 6,003 (20 713)	91,3 (89,0; 93,2)
16 до 64 години	70 4,859 (15 519)	710 4,654 (15 515)	90,6 (87,9; 92,7)
на възраст 65 и повече години	7 1,233 (4 192)	124 1,202 (4 226)	94,5 (88,3; 97,8)
65 до 74 години	6 0,994 (3 350)	98 0,966 (3 379)	94,1 (86,6; 97,9)
на възраст 75 и повече години	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

Забележка: Потвърдените случаи са определени чрез полимеразна верижна реакция с обратна транскриптаза (Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction, RT-PCR) и поне 1 симптом, съответстващ на COVID-19 (симптомите включват: повишена температура; новопоявила се или засилила се кашлица; новопоявил се или засилил се задух; втрисане; новопоявила се или увеличила се болка в мускулите; новопоявила се загуба на вкус или мирис; възпалено гърло; диария; повръщане).

* В анализа са включени участници без данни за минала инфекция със SARS-CoV-2 (т.е. отрицателни за антитела с N-свързване [серум] на Визита 1 и неоткрит SARS-CoV-2 с NAAT [назална натривка] на Визити 1 и 2) и с отрицателен резултат от NAAT (назална натривка) при всяка непланирана визита преди 7-мия ден след Доза 2.

а. N = Брой участници в посочената група.

б. n1 = Брой участници, отговарящи на определението за крайната точка.

в. Общ период на наблюдение в хиляди (1 000) човекогодини за дадената крайна точка при всички участници във всяка рискова група по отношение на крайната точка. Времевият период за натрупване на случаи на COVID-19 е от 7-мия ден след Доза 2 до края на периода на наблюдение.

г. n2 = брой на участниците в риск по отношение на крайната точка.

д. Двустранният 95%-ен доверителен интервал (ДИ) за ефикасност на ваксината е получен на базата на метода на Clopper и Pearson, коригиран спрямо времето на наблюдение.

е. Включва потвърдени случаи при участници на възраст 12 до 15 години: 0 в групата с иРНК ваксината срещу COVID-19; 16 в групата с плацебо.

В актуализираните анализи за ефикасност, ефикасността на иРНК ваксината срещу COVID-19 при превенцията на поява на COVID-19 от 7-мия след Доза 2 в сравнение с плацебо е 91,1% (95% ДИ от 88,8% до 93,0%) при участниците в популацията, оценима за ефикасност, със или без данни за предишна инфекция със SARS-CoV-2.

Допълнително актуализираните анализи за ефикасност по подгрупи показват сходни точкови оценки за ефикасност в групите по пол, етническа принадлежност, географско положение и при участниците със съпътстващи заболявания и затлъстяване, свързани с висок риск от тежка форма на COVID-19.

Ефикасност срещу тежка форма на COVID-19
Актуализиран анализ на вторичните крайни точки за ефикасност подкрепя ползата от иРНК ваксината срещу COVID-19. Ваксината предотвратява тежка форма на COVID-19.

От 13 март 2021 г. ефикасността на ваксината срещу тежка форма на COVID-19 е представена само за участници със или без предишна инфекция със SARS-CoV-2 (Таблица 5), тъй като броят на случаите на COVID-19 при участници без предишна инфекция със SARS-CoV-2 е същият като този при участници със или без предишна инфекция със SARS-CoV-2 и в двете групи – на иРНК ваксината срещу COVID-19 и на плацебо.

Таблица 5: Ефикасност на ваксината – първа поява на тежка форма на COVID-19 при участници със или без предишна инфекция със SARS-CoV-2 на базата на определението на Агенцията за контрол на храните и лекарствата (Food and Drug Administration, FDA)* след Доза 1 или от 7-мия ден след Доза 2 в периода на проследяване на плацебо-контролираното проучване

	иРНК ваксина срещу COVID-19 Случаи n1[а] Период на наблюдение (n2[б])	**Плацебо Случаи n1[а] Период на наблюдение (n2[б])**	**Ефикасност на ваксината, % (95% ДИ[в])**
След Доза 1[г]	1 8,439[д] (22 505)	30 8,288[д] (22 435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 дни след Доза 2[е]	1 6,522[ж] (21 649)	21 6,404[ж] (21 730)	95,3 (70,9; 99,9)

Забележка: Потвърдените случаи са определени чрез полимеразна верижна реакция с обратна транскриптаза (Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction, RT-PCR) и поне 1 симптом, съответстващ на COVID-19 (симптомите включват: повишена температура; новопоявила се или засилила се кашлица; новопоявил се или засилил се задух; втрисане; новопоявила се или увеличила се болка в мускулите; новопоявила се загуба на вкус или мирис; възпалено гърло; диария; повръщане).
* Тежка форма на COVID-19, както е определено от FDA, е потвърден COVID-19 и наличие на най-малко 1 от следните:

- Клинични признаци в покой, показателни за тежко системно заболяване (дихателна честота ≥30 вдишвания в минута, сърдечна честота ≥125 удара в минута, кислородна сатурация ≤93% на стаен въздух на морското равнище или съотношение на артериалното парциално налягане на кислорода към фракцията вдишан кислород <300 mm Hg);
- Дихателна недостатъчност [определена като нужда от подаване на кислород с висок поток, неинвазивна вентилация, механична вентилация или екстракорпорална мембранна оксигенация (extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)];
- Данни за шоково състояние (систолично кръвно налягане < 90 mm Hg, диастолично кръвно налягане < 60 mm Hg или нужда от вазопресори);
- Значима остра бъбречна, чернодробна или неврологична дисфункция;
- Приемане в отделение за интензивни грижи;
- Смърт.

а. n1 = Брой участници, отговарящи на определението за крайната точка.
б. n2 = Брой на участниците в риск по отношение на крайната точка.
в. Двустранният доверителен интервал (ДИ) за ефикасността на ваксината е получен на базата на метода на Clopper и Pearson, коригиран спрямо времето на наблюдение.
г. Ефикасност, оценена на базата на цялата налична (модифицирана intent-to-treat) популация от участници, получили Доза 1, за оценка на ефикасността, която включва всички рандомизирани участници, получили най-малкото 1 доза от изпитваната интервенция.
д. Общ период на наблюдение в хиляди (1 000) човекогодини за дадената крайна точка при всички участници във всяка рискова група по отношение на крайната точка. Времевият период за натрупване на случаи на COVID-19 е от Доза 1 до края на периода на наблюдение.

е Ефикасност, оценена на базата на популацията, оценима за ефикасност (на 7-мия ден), която включва всички подходящи рандомизирани участници, получили всички дози от изпитваната интервенция, както са рандомизирани в предварително определения прозорец, без други съществени отклонения от протокола, както е определено от клиницист.

ж. Общ период на наблюдение в хиляди (1 000) човекогодини за дадената крайна точка при всички участници във всяка рискова група по отношение на крайната точка. Времевият период за натрупване на случаи на COVID-19 е от 7-мия ден след Доза 2 до края на периода на наблюдение.

Ефикасност и имуногенност при юноши на възраст 12 до 15 години – след 2 дози
При първоначален анализ на Проучване 2 при юноши на възраст 12 до 15 години (с медиана на продължителността на проследяване >2 месеца след Доза 2) без данни за предишна инфекция, няма случаи при 1 005 участници, получили ваксината, и има 16 случая при 978 участници, получили плацебо. Точковата оценка за ефикасност е 100% (95% доверителен интервал 75,3; 100,0). При участници със или без данни за предишна инфекция има 0 случая при 1 119-те участници, получили ваксината, и 18 случая при 1 110-те участници, получили плацебо. Това също показва, че точковата оценка за ефикасност е 100% (95% доверителен интервал 78,1; 100,0).

Актуализирани анализи за ефикасност са направени при допълнително потвърдени случаи на COVID-19, възникнали до 6 месеца след Доза 2 по време на заслепеното плацебо-контролирано проследяване в популацията за ефикасност.

В актуализирания анализ за ефикасност на Проучване 2 при юноши на възраст 12 до 15 години, без данни за предишна инфекция, случаи на заболяване не са наблюдавани при 1 057 участници, получили ваксината, а при 1 030 получили плацебо има 28 случая. Точковата оценка за ефикасност е 100% (95% доверителен интервал 86,8; 100,0). При участници със или без данни за предишна инфекция има 0 случая при 1 119 получили ваксината, а при 1 109 участници, получили плацебо има 30 случая. Това също показва, че точковата оценка за ефикасност е 100% (95% доверителен интервал 87,5, 100,0).

В Проучване 2 е проведен анализ на титрите на неутрализиращите антитела срещу SARS-CoV-2 1 месец след Доза 2 при избрана на случаен принцип подгрупа участници без серологични или вирусологични данни за минала инфекция със SARS-CoV-2 до 1 месец след Доза 2, сравняващ отговора при юноши на възраст 12 до 15 години (n = 190) с този при участници на възраст 16 до 25 години (n = 170).

Съотношението на средно геометричните титри (geometric mean titres, GMT) при възрастовата група 12 до 15 години спрямо възрастовата група 16 до 25 години е 1,76, с 2-странен 95% ДИ 1,47 до 2,10. Следователно е достигнат критерият за не по-малка ефикасност, който е съотношение 1,5 , тъй като долната граница на 2-странния 95% ДИ за средно геометричното съотношение (geometric mean ratio, GMR) е >0,67.

Имуногенност при участници на възраст 18 и повече години – след бустер доза
Ефективността на една бустер доза Comirnaty се базира на оценка на титрите на неутрализиращите антитела срещу SARS-CoV-2, намаляващи вирусната активност с 50% (NT50) (USA_WA1/2020) в Проучване 2. В това проучване бустер дозата е приложена 5 до 8 месеца (медиана 7 месеца) след втората доза. В Проучване 2, анализите на NT50 1 месец след бустер дозата, сравнявани с тези 1 месец след първичната серия, при лица на възраст 18 до 55 години без серологични или вирусологични данни за минала инфекция със SARS-CoV-2 до 1 месец след бустер ваксинация показват не по-малка ефикасност по отношение както на средно геометричното съотношение (GMR), така и на разликата в степента на серологичен отговор. Серологичният отговор при един участник се определя като постигане на ≥4 пъти повишение на NT50 от изходно ниво (преди първичната серия). Тези анализи са обобщени в Таблица 6.

Таблица 6: Тест за неутрализация на SARS-CoV-2 - NT50 (титър)† (SARS-CoV-2 USA_WA1/2020) – сравнение на GMR и серологичния отговор 1 месец след бустер доза спрямо 1 месец след първична серия – участници на възраст 18 до 55 години без данни за инфекция до 1 месец след бустер доза* – популация, оценима за имуногенност на бустер доза±

Анализ	n	1 месец след бустер доза (95% ДИ)	1 месец след първична серия (95% ДИ)	1 месец след бустер доза/- 1 месец след първична серия (97,5% ДИ)	Постигната цел за не по-малка ефикасност (Д/Н)
Средно геометричен титър на неутрализиращите антитела, намаляващ вирусната активност с 50% (GMT[б])	212[а]	2466,0[б] (2202,6; 2760,8)	750,6[б] (656,2; 858,6)	3,29[в] (2,77; 3,90)	Д[г]
Степен на серологичен отговор (%) при титър на неутрализиращите антитела, намаляващ вирусната активност с 50%†	200[д]	199[е] 99,5% (97,2%; 100,0%)	196[е] 98,0% (95,0%; 99,5%)	1,5%[ж] (-0,7%; 3,7%[з])	Д[и]

Съкращения: ДИ = доверителен интервал; GMR = средно геометрично съотношение; GMT = средно геометричен титър; LLOQ = долна граница на количествено определяне; N-свързващ = свързващ нуклеопротеина на SARS-CoV-2; NAAT = тест за амплификация на нуклеинови киселини; NT50 = титър на неутрализиращите антитела, намаляващ вирусната активност с 50%; SARS-CoV-2 = тежък остър респираторен синдром коронавирус 2; Д/Н = да/не.

† SARS-CoV-2 NT50 е определен с помощта на тест за микронеутрализация на SARS-CoV-2 mNeonGreen вирус. При анализа се използва флуоресцентен репортер вирус, получен от щама USA_WA1/2020, и вирусната неутрализация се отчита във Vero клетъчни монослоеве. NT50 на пробите се определя като реципрочното серумно разреждане, при което 50% от вируса се неутрализира.

* В анализа са включени участници без серологични или вирусологични данни (до 1 месец след бустер доза Comirnaty) за минала инфекция със SARS-CoV-2 (т.е. отрицателни за N-свързващи антитела [серум] и неоткрит SARS-CoV-2 с NAAT [назална натривка]) и с отрицателен резултат от NAAT (назална натривка) при всяка непланирана визита до 1 месец след бустер доза.

± Всички подходящи участници, получили 2 дози Comirnaty, както са рандомизирани първоначално, с приложена Доза 2 в рамките на предварително определения прозорец (в рамките на 19 до 42 дни след Доза 1), получили бустер доза Comirnaty, с поне 1 валиден и определен резултат за имуногенност след бустер доза при вземане на кръв в рамките на подходящ прозорец (в рамките на 28 до 42 дни след бустер дозата) и без други съществени отклонения от протокола, както е определено от клинициста.

а. n = брой участници с валидни и ясни резултати от теста и в двете времеви точки за вземане на проба в рамките на опредения прозорец

б. GMT и 2-страните 95% ДИ са изчислени чрез степенуване на средната логаритмична стойност на титрите и съответните ДИ (на базата на разпределението на Student t). Резултатите от анализа под LLOQ са зададени като 0,5 × LLOQ.

в. GMR и 2-странните 97,5% ДИ са изчислени чрез степенуване на средната разлика в логаритмичните стойности от анализа и съответните ДИ (на базата на разпределението на Student t).

г. Не по-малка ефикасност е декларирана, ако долната граница на 2-странния 97,5% ДИ за GMR е >0,67 и точковата оценка за GMR е ≥0,80.

д. n = брой участници с валидни и ясни резултати от теста за посочения анализ на изходно ниво, 1 месец след Доза 2 и 1 месец след бустер дозата в рамките на опредения прозорец. Тези стойности са

знаменатели при процентните изчисления.

е. брой участници със серологичен отговор за дадения анализ при дадената доза/времева точка за вземане на проба. Точен 2-странен ДИ, базиран на метода на Clopper и Pearson.

ж. Разлика в съотношенията, изразени като процент (1 месец след бустер доза – 1 месец след Доза 2).

з. Коригиран 2-странен ДИ на Wald за разликата в съотношенията, изразена като процент.

и. Не по-малка ефикасност е декларирана, ако долната граница на 2-странния 97,5% ДИ за процентната разлика е >-10%.

Относителна ефикасност на ваксината при участници на възраст 16 и повече години – след бустер доза

В един междинен анализ за ефикасност от Проучване 4, плацебо-контролирано проучване с приложение на бустер доза, проведено при приблизително 10 000 участници на възраст 16 и повече години, набрани от Проучване 2, са оценени данни за потвърдени случаи на COVID-19, натрупани най-рано от 7-мия ден след бустер ваксинацията до датата на заключване на данните 5 октомври 2021 г., това се явява период на проследяване след бустер доза с медиана 2,5 месеца. Бустер дозата е приложена 5 до 13 месеца (медиана 11 месеца) след втората доза. Оценена е ефикасността на ваксината в групата с бустер доза Comirnaty след първичната серия в сравнение с групата с плацебо вместо бустер доза, получила само първичната серия.

Информацията за относителната ефикасност на ваксината при участници на възраст 16 и повече години без данни за предишна инфекция със SARS-CoV-2 е представена в Таблица 7. Относителната ефикасност на ваксината при участници със и без данни за предишна инфекция със SARS-CoV-2 е 94,6% (95% доверителен интервал 88,5% до 97,9%), подобно на тази, наблюдавана при участници без данни за предишна инфекция. Броят на първичните случаи на COVID-19, наблюдавани от 7-мия ден след бустер ваксинацията, е 7 в групата с Comirnaty и 124 в групата с плацебо.

Таблица 7: Ефикасност на ваксината – първа поява на COVID-19 от 7-мия ден след бустер ваксинация – участници на възраст 16 и повече години без данни за инфекция – популация, оценима за ефикасност

Първа поява на COVID-19 от 7-мия ден след бустер доза при участници без данни за предишна инфекция със SARS-CoV-2*			
	Comirnaty **N[а]=4 695** **Случаи** **n1[б]** **Време на наблюдение[в]** **(n2[г])**	**Плацебо** **N[а]=4 671** **Случаи** **n1[б]** **Време на наблюдение[в]** **(n2[г])**	**Относителна ефикасност на ваксината[д] %** **(95% ДИ[е])**
Първа поява на COVID-19 от 7-мия ден след бустер ваксинация	6 0,823 (4 659)	123 0,792 (4 614)	95,3 (89,5; 98,3)

Забележка: Потвърдените случаи са определени чрез полимеразна верижна реакция с обратна транскриптаза (Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction, RT-PCR) и поне 1 симптом, съответстващ на COVID-19 (симптомите включват: повишена температура; новопоявила се или засилила се кашлица; новопоявил се или засилил се задух; втрисане; новопоявила се или увеличила се болка в мускулите; новопоявила се загуба на вкус или мирис; възпалено гърло; диария; повръщане).

* В анализа са включени участници без серологични и вирусологични данни (преди 7-мия ден след бустер ваксинацията) за минала инфекция със SARS-CoV-2 (т.е. отрицателни за антитела с N-свързване [серум] на Визита 1 и неоткрит SARS-CoV-2 с NAAT [назална натривка] на Визита 1 и с отрицателен резултат от NAAT [назална натривка] при всяка непланирана визита преди 7-мия ден след бустер ваксинацията).

а. N = Брой участници в посочената група.

б. n1 = Брой участници, отговарящи на определението за крайната точка.

в. Общ период на наблюдение в хиляди (1 000) човекогодини за дадената крайна точка при всички участници във всяка рискова група по отношение на крайната точка. Времевият период за натрупване на случаи на COVID-19 е от 7-мия ден след бустер ваксинацията до края на периода на наблюдение.

г. n2 = брой на участниците в риск по отношение на крайната точка.

д. Относителна ефикасност на ваксината в групата с бустер доза Comirnaty в сравнение с плацебо

групата (без бустер доза).

e. Двустранният доверителен интервал (ДИ) за относителна ефикасност на ваксината е получен на базата на метода на Clopper и Pearson, коригиран за времето на наблюдение.

Имуногенност на бустер доза след първична ваксинация с друга разрешена за употреба ваксина срещу COVID-19

Изводите по отношение на ефективността на бустер доза Comirnaty (30 µg) при лица, завършили първична ваксинация с друга разрешена за употреба ваксина срещу COVID-19 (хетероложна бустер доза), се основават на данните за имуногенност, получени от независимо открито клинично проучване фаза 1/2 на Националните здравни институти (National Institutes of Health, NIH) (NCT04889209), проведено в Съединените щати. В това проучване възрастни (диапазон 19 до 80 години), които са завършили първична ваксинация със серия от 2 дози Moderna 100 µg (N = 51, средна възраст 54±17), единична доза Janssen (N = 53, средна възраст 48±14) или серия от 2 дози Comirnaty 30 µg (N = 50, средна възраст 50±18) най-малко 12 седмици преди включването им в проучването и в анамнезата на които не се съобщава за инфекция със SARS-CoV-2, са получили бустер доза Comirnaty (30 µg). Бустер ваксинацията с Comirnaty индуцира увеличаване на GMR на титрите на неутрализиращите антитела 36, 12 и 20 пъти съответно след първичните дози Janssen, Moderna, и Comirnaty.

Хетероложна бустер ваксинация с Comirnaty е оценена също и в проучването CoV-BOOST (EudraCT 2021-002175-19), многоцентрово, рандомизирано, контролирано проучване фаза 2 на бустер ваксинация с трета доза срещу COVID-19, в което 107 възрастни участници (с медиана на възрастта 71 години, интерквартилен диапазон 54 до 77 години) са рандомизирани най-малко 70 дни след 2 дози ваксина срещу COVID-19 на AstraZeneca. След първичната серия с ваксина срещу COVID-19 на AstraZeneca, псевдовирус (див тип), промяната в GMR на NT50-титрите на неутрализиращите антитела се увеличава 21,6 пъти с прилагането на хетероложна бустер доза Comirnaty (n = 95).

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Comirnaty в педиатричната популация при превенция на COVID-19 (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Неприложимо.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните проучвания за токсичност при многократно прилагане, репродуктивна токсичност и токсичност за развитието.

Обща токсичност

Плъхове, на които Comirnaty е прилагана интрамускулно (получаващи 3 пълни дози за хора веднъж седмично, генериращи относително високи нива при плъхове поради различията в телесното тегло), показват малък оток и еритем на мястото на инжектиране и увеличаване на белите кръвни клетки (включително базофили и еозинофили), съответстващи на възпалителен отговор, както и вакуолизация на порталните хепатоцити без данни за чернодробно увреждане. Всички ефекти са били обратими.

Генотоксичност/канцерогенност

Не са провеждани проучвания нито за генотоксичност, нито за канцерогенност. Не се очаква компонентите на ваксината (липиди и иРНК) да имат генотоксичен потенциал.

Репродуктивна токсичност

Репродуктивната токсичност и токсичността за развитието са изследвани при плъхове в комбинирано проучване на фертилитета и токсичността за развитието, при което Comirnaty е прилаган интрамускулно на женски плъхове преди чифтосване и по време на гестация (получаващи 4 пълни дози за хора, генериращи относително високи нива при плъхове поради различията в телесното тегло, в периода между ден 21 преди чифтосването и гестационен ден 20). Отговори с поява на неутрализиращи антитела срещу SARS-CoV-2 има при животните майки от периода преди чифтосването до края на проучването в постнатален ден 21, както и при фетусите и поколението. Няма свързани с ваксината ефекти върху фертилитета, бременността или ембриофеталното развитие или развитието на поколението. Липсват данни за Comirnaty относно преминаването на ваксината през плацентата или екскрецията в млякото.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

((4-хидроксибутил)азанедиил)бис(хексан-6,1-диил)бис(2-хексилдеканоат) (ALC-0315)
2-[(полиетиленгликол)-2000]-N,N-дитетрадецилацетамид (ALC-0159)
1,2-дистеароил-sn-глицеро-3-фосфохолин (DSPC)
Холестерол
Трометамол
Трометамолов хидрохлорид
Захароза
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон

Замразен флакон

12 месеца, когато се съхранява при -90°C до -60°C.

Ваксината се получава замразена при -90°C до -60°C. След получаване замразената ваксина може да се съхранява или при -90°C до -60°C, или при 2ºC до 8ºC.

Когато се съхраняват замразени при -90°C до -60°C, опаковките с 10 флакона ваксина могат да се размразят при 2°C до 8°C за 6 часа, а единични флакони могат да се размразят при стайна температура (до 30°C) за 30 минути.

Размразен флакон

10 седмици съхранение и транспортиране при 2°C до 8°C в рамките на 12-месечния срок на годност.

- След преместване на ваксината за съхранение при 2°C до 8°C върху картонената опаковка трябва да се запише новият срок на годност и ваксината трябва да се използва или да се изхвърли съобразно този срок. Първоначалният срок на годност трябва да се задраска.

- Ако ваксината е получена при 2°C до 8°C, тя трябва да се съхранява при 2°C до 8°C. Срокът на годност върху картонената опаковка трябва да е бил коригиран, за да отразява срока на годност при съхранение в хладилник и първоначалният срок на годност трябва да е бил задраскан.

Преди употреба неотворените флакони могат да се съхраняват до 12 часа при температура между 8°C и 30°C.

С размразените флакони може да се работи в условия на стайна светлина.

След размразяване ваксината не трябва да се замразява отново.

Работа при температурни отклонения при съхранение в хладилник

- Данните за стабилност показват, че неотвореният флакон е стабилен до 10 седмици, когато се съхранява при температура от -2°C до 2°C, в рамките на 10-седмичния период на съхранение между 2°C и 8°C.
- Данните за стабилност показват, че флаконът може да се съхранява до 24 часа при температура 8°C до 30°C, включително до 12 часа след първото пробиване на запушалката на флакона.

Тази информация е предназначена да упъти медицинските специалисти само в случай на временно температурно отклонение.

Отворен флакон

Доказана е химична и физична стабилност по време на употреба за 12 часа при 2ºC до 30ºC, което включва до 6 часа време за транспортиране. От микробиологична гледна точка, освен ако начинът на отваряне изключва рискове от микробна контаминация, продуктът трябва да се използва веднага. Ако не се използва веднага, времето и условията на съхранение по време на употреба са отговорност на потребителя.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява във фризер при -90°C до -60°C.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.
По време на съхранение сведете до минимум излагането на стайна светлина и избягвайте излагане на пряка слънчева светлина и ултравиолетова светлина.

За условията на съхранение след размразяване и първоначално отваряне вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

2,25 ml дисперсия в прозрачен многодозов флакон (стъкло тип I) 2 ml със запушалка (синтетична бромобутилова гума), с алуминиева обкатка и отчупващо се сиво пластмасово капаче. Всеки флакон съдържа 6 дози, вижте точка 6.6.

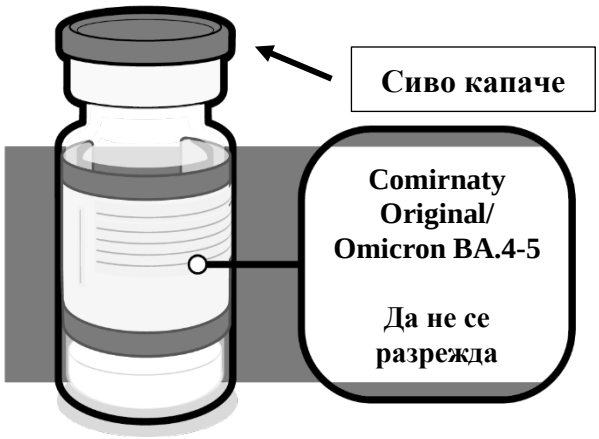
Видове опаковки: 10 флакона или 195 флакона

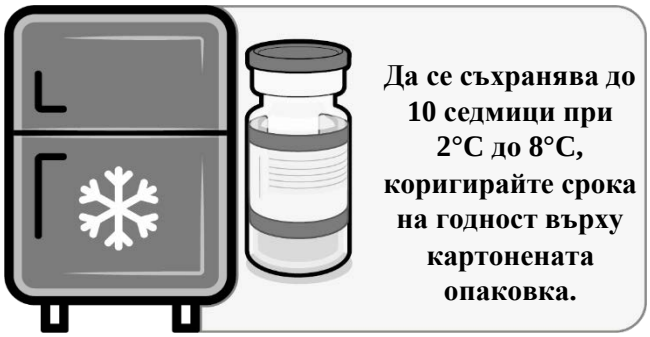
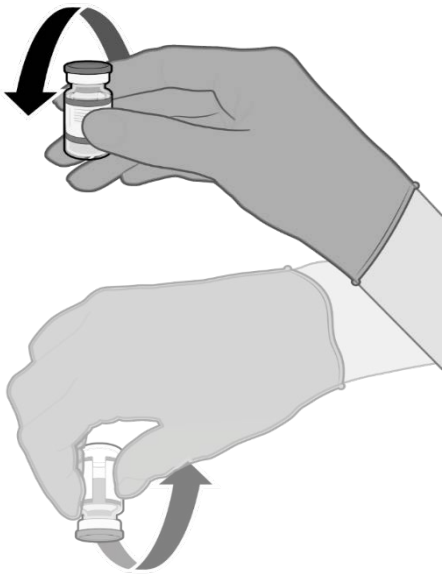
Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

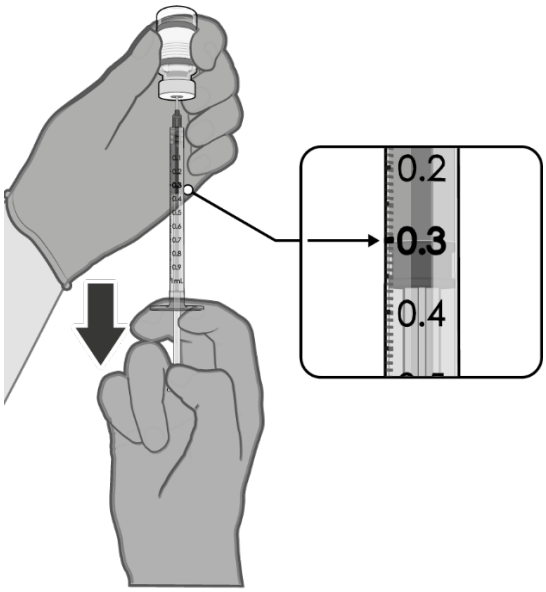
6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Указания за работа

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 микрограма)/доза трябва да се приготви от медицински специалист, като се използва асептична техника, за да се гарантира стерилността на приготвената дисперсия.

ПРОВЕРКА НА ФЛАКОНА COMIRNATY ORIGINAL/OMICRON BA.4-5 (15/15 МИКРОГРАМА)/ДОЗА ИНЖЕКЦИОННА ДИСПЕРСИЯ (ЛИЦА НА 12 И ПОВЕЧЕ ГОДИНИ)	
	• Проверете дали флаконът е със сиво пластмасово капаче и сив контур, ограждащ етикета, и дали името на продукта е Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 микрограма)/доза инжекционна дисперсия. • Ако флаконът е със сиво пластмасово капаче и сив контур и името на продукта е Comirnaty 30 микрограма/доза инжекционна дисперсия или Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 микрограма)/доза инжекционна дисперсия, моля, направете справка с кратката характеристика на продукта за тази форма. • Ако флаконът е с лилаво пластмасово капаче, моля, направете справка с кратката характеристика на продукта за Comirnaty 30 микрограма/доза концентрат за инжекционна дисперсия. • Ако флаконът е с оранжево пластмасово капаче, моля, направете справка с кратката характеристика на продукта за Comirnaty 10 микрограма/доза концентрат за инжекционна дисперсия или Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 микрограма)/доза концентрат за инжекционна дисперсия. • Ако флаконът е с кафяво-червеникаво пластмасово капаче, моля, направете справка с кратката характеристика на продукта за Comirnaty 3 микрограма/доза концентрат за инжекционна дисперсия.

ПРЕДИ УПОТРЕБА НА COMIRNATY ORIGINAL/OMICRON BA.4-5 (15/15 МИКРОГРАМА)/ДОЗА ИНЖЕКЦИОННА ДИСПЕРСИЯ (ЛИЦА НА 12 И ПОВЕЧЕ ГОДИНИ)	
	• Ако многодозовият флакон се съхранява замразен, той трябва да се размрази преди употреба. Замразените флакони трябва да се пренесат в среда с температура 2°C до 8°C, за да се размразят; размразяването на една опаковка с 10 флакона може да отнеме 6 часа. Уверете се, че флаконите са напълно размразени преди употреба. • След преместване на флаконите за съхранение при 2°C до 8°C, коригирайте срока на годност върху картонената опаковка. • Неотворените флакони могат да се съхраняват до 10 седмици при 2°C до 8°C, без да се превишава отпечатаният срок на годност (Годен до:). • Възможен е друг вариант, при който единични замразени флакони може да се размразят за 30 минути при температура до 30°C. • Преди употреба неотворенят флакон може да се съхранява до 12 часа при температура до 30°C. С размразените флакони може да се работи в условия на стайна светлина.
 **Внимателно 10 пъти**	• Внимателно размесете, като обърнете флаконите 10 пъти. Не разклащайте. • Преди размесване размразената дисперсия може да съдържа бели до почти бели непрозрачни аморфни частици. • След размесване ваксината трябва да представлява бяла до почти бяла дисперсия без видими частици. Не използвайте ваксината при наличие на частици или промяна в цвета.

ПРИГОТВЯНЕ НА ИНДИВИДУАЛНИ ДОЗИ 0,3 ml COMIRNATY ORIGINAL/OMICRON BA.4-5 (15/15 МИКРОГРАМА)/ДОЗА ИНЖЕКЦИОННА ДИСПЕРСИЯ (ЛИЦА НА 12 И ПОВЕЧЕ ГОДИНИ)	
 **0,3 ml ваксина**	• Като използвате асептична техника, почистете запушалката на флакона с тампон за еднократна употреба, напоен с антисептичен разтвор. • Изтеглете 0,3 ml Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. Трябва да се използват спринцовки и/или игли с малък мъртъв (неизползваем) обем, за да се изтеглят 6 дози от един флакон. Комбинацията от спринцовка и игла с малък мъртъв обем трябва да има мъртъв обем не по-голям от 35 микролитра. Ако се използват стандартни спринцовки и игли, може да няма достатъчен обем за изтегляне на шест дози от един флакон. • Всяка доза трябва да съдържа 0,3 ml ваксина • Ако количеството на останалата във флакона ваксина не може да достави една цяла доза от 0,3 ml, изхвърлете флакона и излишния обем • Запишете съответните дата/час върху флакона. Изхвърлете неизползваната ваксина 12 часа след първото пробиване на запушалката на флакона.

<u>Изхвърляне</u>

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Германия
тел.: +49 6131 9084-0
факс: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/20/1528/008

EU/1/20/1528/009

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 21 декември 2020 г.
Дата на последно подновяване: 10 октомври 2022 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата http://www.ema.europa.eu.

▼Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 микрограма)/доза концентрат за инжекционна дисперсия
иРНК ваксина срещу COVID-19 (нуклеозидно модифицирана)
COVID-19 mRNA Vaccine (nucleoside modified)

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Това е многодозов флакон с оранжево капаче и съдържанието му трябва да се разреди преди употреба.

Един флакон (1,3 ml) съдържа 10 дози по 0,2 ml след разреждане, вижте точки 4.2 и 6.6.

Една доза (0,2 ml) съдържа 5 микрограма тозинамеран (tozinameran) и 5 микрограма фамтозинамеран (famtozinameran), иРНК ваксина срещу COVID-19 (включена в липидни наночастици).

Тозинамеран е едноверижна, 5'-кепирана информационна РНК (иРНК), произведена с използване на безклетъчна *in vitro* транскрипция от съответните ДНК-матрици, кодиращи вирусния S (spike) протеин на SARS-CoV-2 (оригинална). Фамтозинамеран е едноверижна, 5'-кепирана информационна РНК (иРНК), произведена с използване на безклетъчна *in vitro* транскрипция от съответните ДНК-матрици, кодиращи вирусния S (spike) протеин на SARS-CoV-2 (Omicron BA. 4-5).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инжекционна дисперсия (стерилен концентрат)
Ваксината представлява бяла до почти бяла замразена дисперсия (pH: 6,9 – 7,9).

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 микрограма)/доза концентрат за инжекционна дисперсия е показана за активна имунизация за превенция на заболяването COVID-19, причинено от SARS-CoV-2, на деца на възраст 5 до 11 години, получили преди това най-малкото курс на първична ваксинация срещу COVID-19 (вж. точки 4.2 и 5.1).

Употребата на тази ваксина трябва да е в съответствие с официалните препоръки.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Деца на възраст 5 до 11 години (т.е. на възраст 5 до под 12 години)

Дозата Comirnaty Original/Omicron BA. 4-5 е 0,2 ml, прилагана интрамускулно.

Трябва да има интервал от най-малко 3 месеца между приложението на Comirnaty Original/Omicron BA. 4-5 и предишната, последно приложена, доза ваксина срещу COVID-19.

Comirnaty Original/Omicron BA. 4-5 е показана само при лица, получили преди това най-малкото курс на първична ваксинация срещу COVID-19.

За подробна информация относно курса на първична ваксинация при деца на възраст 5 до 11 години, вижте кратката характеристика на продукта за Comirnaty 10 микрограма/доза концентрат за инжекционна дисперсия.

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 микрограма)/трябва да се прилага само при деца на възраст 5 до 11 години.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 при деца на възраст под 5 години не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 микрограма)/доза концентрат за инжекционна дисперсия трябва да се прилага интрамускулно след разреждане (вж. точка 6.6).

След разреждане флаконите Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 съдържат 10 дози ваксина по 0,2 ml. За да се изтеглят 10 дози от един флакон, трябва да се използват спринцовки и/или игли с малък (неизползваем) мъртъв обем. Комбинацията от спринцовка и игла с малък мъртъв обем трябва да има мъртъв обем не по-голям от 35 микролитра. Ако се използват стандартни спринцовки и игли, може да няма достатъчен обем за изтегляне на 10 дози от един флакон. Независимо от вида на спринцовката и иглата:

- Всяка доза трябва да съдържа 0,2 ml ваксина.
- Ако количеството на останалата във флакона ваксина не може да достави една цяла доза от 0,2 ml, изхвърлете флакона и излишния обем.
- Не събирайте излишъците ваксина от няколко флакона.

Предпочитаното място е делтоидният мускул в горната част на ръката.

Не инжектирайте ваксината интраваскуларно, подкожно или интрадермално.

Ваксината не трябва да се смесва в една и съща спринцовка с други ваксини или лекарствени продукти.

За предпазните мерки, които трябва да бъдат взети преди приложение на ваксината, вижте точка 4.4.

За указанията относно размразяването, работата и изхвърлянето на ваксината вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Общи препоръки

Свръхчувствителност и анафилаксия

Има съобщения за събития на анафилаксия. Винаги трябва да има на разположение подходящо медицинско лечение и наблюдение в случай на анафилактична реакция след приложение на ваксината.

Препоръчва се внимателно наблюдение в продължение на най-малко 15 минути след ваксинацията. Не трябва да се прилага следваща доза от ваксината на лица, получили анафилаксия след предишна доза Comirnaty.

Миокардит и перикардит

Съществува повишен риск от миокардит и перикардит след ваксинация с Comirnaty. Тези заболявания могат да се развият до няколко дни след ваксинацията и настъпват предимно в рамките на 14 дни. Те са наблюдавани по-често след втората ваксинация и по-често при юноши и по-млади мъже. Наличните данни показват, че протичането на миокардит и перикардит след ваксинацията не се различава от това при миокардит или перикардит като цяло (вж. точка 4.8).

Медицинските специалисти трябва да бъдат бдителни за признаците и симптомите на миокардит и перикардит. Ваксинираните лица (включително родителите или обгрижващите лица) трябва да бъдат инструктирани да потърсят незабавно медицинска помощ, ако развият симптоми, показателни за миокардит или перикардит, като (остра и продължителна) болка в гърдите, задух или палпитации след ваксинацията.

Медицинските специалисти трябва да направят справка с ръководствата и/или специалистите за диагностициране и лечение на това заболяване.

Реакции, свързани с тревожност

Във връзка със самия процес на ваксинация могат да възникнат реакции, свързани с тревожност, включително вазовагални реакции (синкоп), хипервентилация или реакции, свързани със стреса (напр. замаяност, палпитации, ускорена сърдечна честота, промени в кръвното налягане, парестезия, хипестезия и изпотяване). Реакциите, свързани със стреса, са преходни и отзвучават от само себе си. Хората трябва да бъдат посъветвани да информират за тези симптоми ваксиниращия ги за оценка. Важно е да се вземат предпазни мерки, за да се предотврати нараняване от припадане.

Съпътстващо заболяване

Ваксинацията трябва да се отложи при лица, страдащи от остро тежко фебрилно заболяване или остра инфекция. Наличието на лека инфекция и/или невисока температура не трябва да става причина за отлагане на ваксинацията.

Тромбоцитопения и нарушения на кръвосъсирването

Както при други интрамускулни инжекции ваксината трябва да се прилага внимателно при лица, получаващи антикоагулантна терапия или лица с тромбоцитопения или някакво нарушение на кръвосъсирването (като хемофилия), тъй като при тези лица могат да възникнат кървене или образуване на синини след интрамускулно приложение.

Имунокомпрометирани лица

Ефикасността и безопасността на ваксината не са оценени при имунокомпрометирани лица, включително тези, получаващи имуносупресивна терапия. Ефикасността на Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 може да е по-ниска при имунокомпрометирани лица.

Продължителност на защитата

Продължителността на защитата, предоставяна от ваксината, не е известна, тъй като тя все още се определя в текущи клинични проучвания.

Ограничения на ефективността на ваксината

Както при всяка ваксина, ваксинацията с Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 може да не защити всички ваксинирани.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията.

Съпътстващото приложение на Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 с други ваксини не е проучено.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Все още липсват данни относно употребата на Comirnaty Original/Omicron BA. 4-5 по време на бременност.

Все пак голям обем данни, получени от наблюдението на бременни жени, ваксинирани с първоначално разрешената за употреба ваксина Comirnaty през втория и третия триместър, не показват увеличаване на случаите на бременност с нежелан изход. Макар че данните за изход от бременността след ваксинация, проведена по време на първия триместър, понастоящем са ограничени, не се наблюдава повишен риск от спонтанен аборт. Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие (вж. точка 5.3). Въз основа на наличните данни при други варианти на ваксината, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 може да се прилага по време на бременност.

Кърмене

Все още липсват данни относно употребата на Comirnaty Original/Omicron BA. 4-5 в периода на кърмене.

Все пак не се очакват ефекти при кърмени новородени/кърмачета, тъй като системната експозиция на ваксината при кърмачката е незначителна. Данните от наблюдението на жени, които са кърмели след ваксинация с първоначално разрешената за употреба ваксина Comirnaty, не показват риск от нежелани ефекти при кърмени новородени/кърмачета. Comirnaty Original/Omicron BA. 4-5 може да се прилага в периода на кърмене.

Фертилитет

Проучванията при животни не показват преки или непреки ефекти, свързани с репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Все пак някои от ефектите, посочени в точка 4.8, могат временно да повлияят способността за шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Изводите по отношение на безопасността на бустер доза Comirnaty Original/Omicron BA. 4-5 се основават на данните за безопасност на бустер доза адаптирана ваксина срещу Omicron BA.1 при лица на възраст 18 и повече години, както и на бустер доза от първоначално разрешената за употреба ваксина Comirnaty при лица на възраст 5 и повече години.

Comirnaty

Деца на възраст 5 до 11 години (т.е. на възраст 5 до под 12 години) – след 2 дози
В Проучване 3 общо 1 518 деца на възраст 5 до 11 години са получили най-малкото 1 доза Comirnaty 10 µg и общо 750 деца на възраст 5 до 11 години са получили плацебо. Към момента на анализа на фаза 2/3 на Проучване 3, с данни до датата на заключване на данните 6 септември 2021 г., 2 158 (95,1%) (1 444, получили Comirnaty 10 µg, и 714, получили плацебо) деца са проследявани в продължение на най-малко 2 месеца след втората доза Comirnaty 10 µg. Анализ на данните за нежелани реакции във фаза 2/3 на Проучване 3 включва още 2 379 участници [1 591, получили Comirnaty 10 µg, и 788, получили плацебо], от които 71,2% са с период на проследяване най-малко 2 седмици след Доза 2 до датата на заключване на данните 8 октомври 2021 г. Оценката на данните за безопасност в Проучване 3 продължава.

Общият профил на безопасност на Comirnaty при участници на възраст 5 до 15 години е подобен на наблюдавания при участници на възраст 16 и повече години. Най-честите нежелани реакции при деца на възраст 5 до 11 години, които са получили 2 дози, са болка на мястото на инжектиране (>80%), умора (>50%), главоболие (>30%), зачервяване и подуване на мястото на инжектиране (>20%), миалгия и втрисане (>10%).

Деца на възраст от 5 до 11 години (т.е. от 5 до под 12 години) – след бустер доза
В подгрупа на Проучване 3 общо 401 деца на възраст от 5 до 11 години получиха бустер доза Comirnaty 10 µg най-малко 5 месеца (диапазон от 5 до 9 месеца) след завършване на първичната серия. Анализът на подгрупата фаза 2/3 на Проучване 3 се основава на данни до датата 22 март 2022 г. (медиана на времето за проследяване от 1,3 месеца).

Общият профил на безопасност за бустер дозата е подобен на наблюдаваиня след първичния курс. Най-честите нежелани реакции при деца на възраст от 5 до 11 години са болка на мястото на инжектиране (>70%), умора (>40%), главоболие (>30%), миалгия, втрисане, зачервяване и подуване на мястото на инжектиране (>10%).

Юноши на възраст 12 до 15 години – след 2 дози
При анализ на данните от дългосрочното проследяване за безопасност в Проучване 2, 2 260 юноши (1 131, ваксинирани с Comirnaty и 1 129, получили плацебо) са на възраст 12 до 15 години. От тях 1 559 юноши (786, ваксинирани с Comirnaty и 773, получили плацебо) са

проследявани в продължение на ≥ 4 месеца след втората доза Comirnaty. Оценката на данните за безопасност в Проучване 2 продължава.

Общият профил на безопасност на Comirnaty при юноши на възраст 12 до 15 години е подобен на наблюдавания при участници на възраст 16 и повече години. Най-честите нежелани реакции при юноши на възраст 12 до 15 години, получили 2 дози, са болка на мястото на инжектиране (>90%), умора и главоболие (>70%), миалгия и втрисане (>40%), артралгия и пирексия (>20%).

Участници на възраст 16 и повече години – след 2 дози
В Проучване 2 общо 22 026 участници на възраст 16 или повече години са получили най-малкото 1 доза Comirnaty 30 µg и общо 22 021 участници на възраст 16 или повече години са получили плацебо (включително 138 и 145 юноши на 16- и 17-годишна възраст съответно в групата с ваксината и групата с плацебо). Общо 20 519 участници на възраст 16 или повече години са получили 2 дози Comirnaty.

Към момента на анализа на Проучване 2 с дата на заключване на данните 13 март 2021 г. за плацебо-контролирания заслепен период на проследяване до датите на разслепяване на участниците, общо 25 651 (58,2%) участници (13 031, получили Comirnaty, и 12 620, получили плацебо) на възраст 16 и повече години са проследявани в продължение на ≥4 месеца след втората доза. Това включва общо 15 111 (7 704, получили Comirnaty, и 7 407, получили плацебо) участници от 16- до 55-годишна възраст и общо 10 540 (5 327, получили Comirnaty, и 5 213, получили плацебо) участници на възраст 56 и повече години.

Най-честите нежелани реакции при участниците на възраст 16 и повече години, получили 2 дози, са болка на мястото на инжектиране (>80%), умора (>60%), главоболие (>50%), миалгия (>40%), втрисане (>30%), артралгия (>20%), пирексия и подуване на мястото на инжектиране (>10%) и обикновено са леки или умерени по интензитет и отзвучават в рамките на няколко дни след ваксинацията. Малко по-малка честота на събитията на реактогенност се свързва с по-голяма възраст.

Профилът на безопасност при 545 участници на възраст 16 и повече години, ваксинирани с Comirnaty, които са били серопозитивни за SARS-CoV-2 на изходно ниво, е подобен на наблюдавания при общата популация.

Участници на възраст 16 и повече години – след бустер доза
Една подгрупа участници във фаза 2/3 на Проучване 2 - 306 възрастни на възраст 18 до 55 години, завършили първоначалния 2-дозов курс с Comirnaty, са получили бустер доза Comirnaty приблизително 6 месеца (диапазон 4,8 до 8,0 месеца) след Доза 2.

Общият профил на безопасност за бустер дозата е подобен на наблюдавания след 2 дози. Най-честите нежелани реакции при участниците на възраст 18 до 55 години са болка на мястото на инжектиране (>80%), умора (>60%), главоболие (>40%), миалгия (>30%), втрисане и артралгия (>20%).

В Проучване 4, плацебо-контролирано проучване с приложение на бустер доза, участници на възраст 16 и повече години, набрани от Проучване 2, са получили бустер доза Comirnaty (5 081 участници) или плацебо (5 044 участници) най-малко 6 месеца след втората доза Comirnaty. Като цяло, при участниците, които са получили бустер доза, медианата на времето на проследяване след бустер дозата до датата на заключване на данните (5 октомври 2021 г) е 2,5 месеца. Не са установени нови нежелани реакции на Comirnaty.

Бустер доза след първична ваксинация с друга разрешена за употреба ваксина срещу COVID-19
В 5 независими проучвания за употребата на бустер доза Comirnaty при лица, завършили първична ваксинация с друга разрешена за употреба ваксина срещу COVID-19 (хетероложна бустер доза), не са установени нови данни, свързани с безопасността (вж. точка 5.1).

Адаптирана Comirnaty срещу Omicron

Участници на възраст > 55 години – след бустер доза Comirnaty Original/Omicron BA.1 (четвърта доза)
В подгрупа от Проучване 4 (Фаза 3) 305 възрастни на възраст > 55 години, завършили ваксинация с 3 дози Comirnaty, са получили бустер (четвърта доза) Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 µg) 4,7 до 11,5 месеца след Доза 3. Участниците, получили бустер (четвърта доза) Comirnaty Original/Omicron BA.1, са имали период на проследяване с медиана най-малко 1,7 месеца.

Общият профил на безопасност за бустера (чертвъртата доза) Comirnaty Original/Omicron BA.1 е подобен на този, наблюдаван след бустера (третата доза) Comirnaty. Най-честите нежелани реакции при участници на възраст над 55 години са болка на мястото на инжектиране (> 50%), умора (> 40%), главоболие (> 30%), миалгия (> 20%), втрисане и артралгия (> 10%). Не са установени нови нежелани реакции на Comirnaty Original/Omicron BA.1.

Участници на възраст 18 до ≤ 55 години – след бустер доза моновалентна Omicron BA.1 (четвърта доза)
Безопасността на бустер доза Comirnaty Original/Omicron BA.1 при лица на възраст 18 до ≤ 55 години е екстраполирана от данните за безопасност от подгрупа от 315 възрастни на възраст 18 до ≤ 55 години, получили бустер (четвърта доза) Omicron BA.1 30 µg (моновалентна) след завършване на ваксинацията с 3 дози Comirnaty. Най-честите нежелани реакции при тези участници на възраст 18 до ≤55 години са болка на мястото на инжектиране (> 70%), умора (> 60%), главоболие (> 40%), миалгия (> 30%), втрисане (> 30%) и артралгия (> 20%).

Списък на нежелани реакции от клинични изпитвания на Comirnaty и Comirnaty Original/Omicron BA.1 и от постмаркетинговия опит с Comirnaty, при лица на възраст 5 и повече години, в табличен вид

Нежеланите реакции, наблюдавани по време на клиничните проучвания, са изброени по-долу, съгласно следните категории по честота:

Много чести (≥1/10),
Чести (≥1/100 до <1/10),
Нечести (≥1/1 000 до <1/100),
Редки (≥1/10 000 до <1/1 000),
Много редки (<1/10 000),
С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 1: Нежелани реакции от клиничните проучвания на Comirnaty и Comirnaty Original/Omicron BA.1 и от постмаркетинговия опит с Comirnaty при лица на възраст 5 и повече години

Системо-органен клас	Много чести (≥1/10)	Чести (≥1/100 до <1/10)	Нечести (≥1/1 000 до <1/100)	Редки (≥ 1/10 000 до <1/1 000)	Много редки (<1/10 000)	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Нарушения на кръвта и лимфната система			Лимфаде-нопатия[a]			

Системо-органен клас	Много чести (≥1/10)	Чести (≥1/100 до <1/10)	Нечести (≥1/1 000 до <1/100)	Редки (≥ 1/10 000 до <1/1 000)	Много редки (<1/10 000)	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Нарушения на имунната система			Реакции на свръх-чувстви-телност (напр. обрив, пруритус, уртикария[б], ангиоедем[б]			Анафилаксия
Нарушения на метаболизма и храненето			Намален апетит			
Психични нарушения			Безсъние			
Нарушения на нервната система	Главоболие		Летаргия	Остра периферна лицева парализа[в]		Парестезия[г]; Хипестезия[г]
Сърдечни нарушения					Миокардит [г]; Перикардит[г]	
Стомашно-чревни нарушения	Диария[г]	Гадене; Повръщане[г]				
Нарушения на кожата и подкожната тъкан			Хипер-хидроза; Нощни изпотява-ния			Еритема мултиформе[г]
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителна та тъкан	Артралгия; Миалгия		Болка в крайник[д]			
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Болка на мястото на инжекти-ране; Умора; Втрисане; Пирексия[е]; Оток на мястото на инжекти-ране	Зачервяване на мястото на инжекти-ране[з]	Астения; Неразпо-ложение; Пруритус на мястото на инжек-тиране			Обширен оток на ваксинирания крайник[г]; Оток на лицето[ж]

а. По-висока честота на лимфаденопатия е наблюдавана при участници от 5 до 11-годишна възраст в Проучване 3 (2,5% спрямо 0,9%) и при участници на 16 и повече години в Проучване 4 (2,8% спрямо 0,4%), получили бустер доза, в сравнение с участниците, получили 2 дози.
б. Категорията по честота за уртикария и ангиоедем е "редки".
в. През периода на проследяването за безопасност на клиничното проучване, до 14 ноември 2020 г., остра периферна лицева парализа е съобщена от четирима участници в групата с иРНК ваксината срещу COVID-19. Появата на лицева парализа е на Ден 37 след Доза 1 (Доза 2 не е приложена на участника) и Дни 3, 9 и 48 след Доза 2. Няма съобщения за случаи на остра периферна лицева парализа в групата с плацебо.
г. Нежелана реакция, установена след разрешаване за употреба.
д. Отнася се за ръката, на която е поставена ваксината.
е. По-голяма честота на пирексия е наблюдавана след втората доза в сравнение с първата доза.
ж. Съобщава се за оток на лицето при реципиенти на ваксината, на които е бил инжектиран дермален филър през постмаркетинговия период.
з. Зачервяване на мястото на инжектиране възниква с по-голяма честота (много чести) при деца на възраст 5 до 11 години.

Описание на избрани нежелани реакции

Миокардит и перикардит

Повишеният риск от миокардит след ваксинация с Comirnaty е най-висок при юноши и по-млади мъже (вж. точка 4.4).

Две големи фармакоепидемиологични проучвания, проведени в Европа оценяват по-високия риск от миокардит при юноши и по-млади мъже след втората доза Comirnaty. Едно проучване показва, че за период от 7 дни след втората доза има около 0,265 (95% ДИ: 0,255 - 0,275) допълнителни случая на миокардит на 10 000 при 12-29-годишни юноши и мъже, в сравнение с хора без експозиция. В друго проучване за период от 28 дни след втората доза има 0,56 (95% ДИ: 0,37 - 0,74) допълнителни случая на миокардит на 10 000 при 16 до 24-годишни юноши и мъже, в сравнение с хора без експозиция.

Ограничени данни показват, че рискът от миокардит и перикардит след ваксинация с Comirnaty при деца на възраст от 5 до 11 години изглежда по-нисък, отколкото при тези на възраст от 12 до 17 години.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V и да включат партидния номер, ако е наличен.

4.9 Предозиране

Има налични данни за предозиране при 52-ма участници, включени в клиничното изпитване, които поради грешка в разреждането са получили 58 микрограма Comirnaty. Ваксинираните не съобщават за повишена реактогенност или нежелани реакции.

В случай на предозиране се препоръчва проследяване на жизнените функции и възможно симптоматично лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: ваксини, други вирусни ваксини, АТС код: J07BX03

Механизъм на действие

Нуклеозидно модифицираната информационна РНК в Comirnaty е под формата на липидни наночастици, което позволява доставянето на нереплицираща се РНК в клетките гостоприемници, за да насочи преходната експресия на S антигена на SARS-CoV-2. иРНК кодира мембранно закотвен, пълноверижен S (spike) протеин с две точкови мутации в централната част на спиралата. Мутацията на тези две аминокиселини до пролин стабилизира S (spike) протеина в антигенно предпочитана префузионна структура. Ваксината предизвиква както производство на неутрализиращи антитела, така и клетъчен имунен отговор към S (spike) антигена, което може да допринесе за защита срещу COVID-19.

Ефикасност

Адаптирана Comirnaty срещу Omicron

Изводите по отношение на ефикасността на бустер доза Comirnaty Original/Omicron BA. 4-5 се основават на данните за имуногенност на адаптирана ваксина срещу Omicron BA.1 при лица на възраст 55 и повече години.

Comirnaty Original/Omicron BA.1

Относителна имуногенност на ваксината при участници на възраст > 55 години – след бустер доза Comirnaty Original/Omicron BA.1 (четвърта доза)
При междинен анализ на подгрупа от Проучване 4 (Подпроучване E), 610 възрастни на възраст над 55 години, завършили серия от 3 дози Comirnaty, като бустер доза (четвърта доза) са получили 1 от следните: Comirnaty (30 µg) или Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 µg). GMR и степента на серологичен отговор са оценявани на 1-вия месец след бустер ваксинация с Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 µg) до датата на заключване на данните 16 май 2022 г., това се явява период на проследяване след бустер доза с медиана 1,7 месеца. Бустер дозата Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 µg) е прилагана 4,7 до 11,5 месеца (медиана 6,3 месеца) след третата доза.

Първичната цел на анализа е да се направи оценка за превъзходство, по отношение на нивото на титъра на неутрализиращите антитела, и за не по-малка ефикасност, по отношение на степента на серологичен отговор, на имунния отговор срещу Omicron, индуциран от доза Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 µg), в сравнение с отговора, предизвикан от доза Comirnaty (30 µg), приложена като четвърта доза, при участници, които вече са били ваксинирани с Comirnaty, на възраст над 55 години.

Постигнато е превъзходство на Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 µg) спрямо Comirnaty (30 µg), тъй като долната граница на 2-странния 95% ДИ за GMR е > 1 (Таблица 2).

Серологичният отговор се дефинира като постигане ≥ 4 пъти повишение от изходно ниво (преди ваксинацията в проучването). Ако стойността при измерването на изходното ниво е под LLOQ, стойности ≥ 4 × LLOQ се считат за серологичен отговор.

Разликата в процентите на участници, постигнали серологичен отговор към варианта Omicron, между групата с Comirnaty Original/Omicron BA.1 (71,6%) и групата с Comirnaty (57%) е 14,6% (2-странен 95% ДИ: 4,0%; 24,9%). Следователно е постигната не по-малка ефикасност.

Таблица 2: Подпроучване E - Средно геометрично съотношение при сравнението между групите на ваксините – участници без данни за инфекция до 1 месец след Доза 4 – разширена кохорта – подгрупа за имуногенност – участници на възраст над 55 години – популация, оценима за имуногенност

Анализ	Група на ваксина (както са рандомизирани)	Времева точка за вземане на проба[а]	N[б]	GMT (95% ДИ[в])	GMR (95% ДИ[г])
Тест за неутрализация на SARS-CoV-2 - Omicron BA.1 - NT50 (титър)	Comirnaty (30 µg)	1 месец	163	455,8 (365,9; 567,6)	
	Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 µg)	1 месец	178	711,0 (588,3; 859.2)	1,56 (1,17; 2,08)
Тест за неутрализация на SARS-CoV-2 - референтен щам - NT50 (титър)	Comirnaty (30 µg)	1 месец	182	5 998,1 (5 223,6; 6 887,4)	
	Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 µg)	1 месец	186	5 933,2 (5 188,2; 6 785,2)	0,99 (0,82; 1,20)

Съкращения: ДИ = доверителен интервал; GMR = средно геометрично съотношение; GMT = средно геометричен титър; LLOQ = долна граница на количествено определяне; N-свързване = свързване с нуклеопротеина на SARS-CoV-2; NAAT = тест за амплификация на нуклеинови киселини; NT50 = титър на неутрализиращите антитела, намаляващ вирусната активност с 50%; SARS-CoV-2 = тежък остър респираторен синдром коронавирус 2.

Забележка: Подгрупа за имуногенност = произволна извадка от 230 участници от групите ваксинирани, избрани от разширената кохорта.

Забележка: В анализа са включени участници без серологични или вирусологични данни (преди вземането на кръвна проба на 1-вия месец след ваксинацията в проучването) за минала инфекция със SARS-CoV-2 (т.е. отрицателни за антитела с N-свързване [серум] на визитите за ваксинация в проучването и 1 месец след ваксинацията в проучването, с отрицателен резултат от NAAT (назална натривка) на визитата за ваксинация в проучването и на всяка непланирана визита преди вземането на кръвна проба на 1-вия месец след ваксинацията в проучването), както и без анамнеза за COVID-19.

а. Определено по протокол време за вземане на кръвни проби.

б. n = брой участници с валидни и ясни резултати от теста за посочения анализ в дадената времева точка за вземане на проба.

в. GMT и 2-странните 95% ДИ са изчислени чрез степенуване на средната логаритмична стойност на титрите и съответните ДИ (на базата на разпределението на Student t). Резултатите от анализа под LLOQ са зададени като 0,5 × LLOQ.

г. GMR и 2-странните 95% ДИ са изчислени чрез степенуване на средната разлика в логаритмичните стойности на титрите (група на ваксината на съответния ред - Comirnaty [30 µg]) и съответния ДИ (на базата на разпределението на Student t).

Comirnaty

Проучване 2 е многоцентрово, многонационално, рандомизирано, плацебо-контролирано, заслепено за наблюдателя проучване фаза 1/2/3 за установяване на дозата, селекция на кандидати за ваксина и ефикасност при участници на възраст 12 и повече години. Рандомизацията е стратифицирана по възраст: 12- до 15-годишна възраст, 16- до 55-годишна възраст, или на възраст 56 и повече години, с минимум 40% от участниците в групата ≥56 години. От проучването са изключени участници, които са имунокомпрометирани, и участници с предишна клинична или микробиологична диагноза за COVID-19. Включени са участници с вече съществуващо стабилно заболяване, определено като заболяване, което не налага значима промяна в терапията или хоспитализация поради влошаване на заболяването през 6-те седмици преди включването, като участници с известна стабилна инфекция с човешки имунодефицитен вирус (HIV), вируса на хепатит C (HCV) или вируса на хепатит B (HBV).

Ефикасност при участници на възраст 16 и повече години – след 2 дози
В частта фаза 2/3 на Проучване 2, на базата на натрупани данни до 14 ноември 2020 г., приблизително 44 000 участници са рандомизирани поравно и трябва да получат 2 дози иРНК ваксина срещу COVID-19 или плацебо. Анализът за ефикасност включва участници, на които втората ваксинация е направена в рамките на 19 до 42 дни след първата ваксинация. Повечето (93,1%) ваксинирани са получили втората доза 19 до 23 дни след Доза 1. Планирано е участниците да бъдат проследявани до 24 месеца след Доза 2 за оценка на безопасността и ефикасността срещу COVID-19. В клиничното проучване от участниците се е изисквало да съблюдават интервал от минимум 14 дни преди и след приложението на противогрипна ваксина, за да получат или плацебо, или иРНК ваксина срещу COVID-19. В клиничното проучване от участниците се е изисквало да съблюдават интервал от минимум 60 дни преди или след като са им били приложени кръвни продукти/продукти от кръвна плазма или имуноглобулини в рамките на времето до завършване на проучването, за да получат или плацебо, или иРНК ваксина срещу COVID-19.

Популацията за анализ на първичната точка за ефикасност включва 36 621 участници на възраст 12 и повече години (18 242 в групата с иРНК ваксината срещу COVID-19 и 18 379 в групата с плацебо), без данни за предишна инфекция със SARS-CoV-2 до 7 дни след втората доза. Допълнително има 134 участници на възраст между 16 и 17 години (66 в групата с иРНК ваксината срещу COVID-19 и 68 в групата с плацебо) и 1 616 участници - на възраст 75 и повече години (804 в групата с иРНК ваксината срещу COVID-19 и 812 в групата с плацебо).

Към момента на първичния анализ за ефикасност участниците са проследявани за симптоми на COVID-19 в продължение на общо 2 214 човекогодини в групата с иРНК ваксината срещу COVID-19 и общо 2 222 човекогодини в групата с плацебо.

Няма клинично значими разлики в общата ефикасност на ваксината при участници с риск от тежка форма на COVID-19, включително тези с 1 или повече съпътстващи заболявания, които увеличават риска от тежка форма на COVID-19 (напр. астма, индекс на телесната маса (ИТМ) ≥30 kg/m^2, хронично белодробно заболяване, захарен диабет, хипертония).

Информацията относно ефикасността на ваксината е представена в Таблица 3.

Таблица 3: Ефикасност на ваксината – първа поява на COVID-19 от 7-мия ден след Доза 2, по възрастови подгрупи – участници без данни за инфекция преди 7-мия ден след Доза 2 – популация, оценима за ефикасност (7 дни)

Първа поява на COVID-19 от 7-мия ден след Доза 2 при участници без данни за предишна инфекция със SARS-CoV-2*			
Подгрупа	**иРНК ваксина срещу COVID-19 N[а] = 18 198 Случаи n1[б] Период на наблюдение[в] (n2[г])**	**Плацебо N[а] = 18 325 Случаи n1[б] Период на наблюдение[в] (n2[г])**	**Ефикасност на ваксината, % (95% ДИ)[д]**
Всички участници	8 2,214 (17 411)	162 2,222 (17 511)	95,0 (90,0; 97,9)
16 до 64 години	7 1,706 (13 549)	143 1,710 (13 618)	95,1 (89,6; 98,1)
на възраст 65 и повече години	1 0,508 (3 848)	19 0,511 (3 880)	94,7 (66,7; 99,9)
65 до 74 години	1 0,406 (3 074)	14 0,406 (3 095)	92,9 (53,1; 99,8)
на възраст 75 и повече години	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1; 100,0)

Забележка: Потвърдените случаи са определени чрез полимеразна верижна реакция с обратна транскриптаза (Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction, RT-PCR) и поне 1 симптом, съответстващ на COVID-19 [*Определение за случай: (поне 1 от) повишена температура, новопоявила се или засилена кашлица, новопоявил се или засилен задух, втрисане, новопоявила се или увеличена болка в мускулите, новопоявила се загуба на вкус или мирис, възпалено гърло, диария или повръщане.]

* В анализа са включени участници без серологични и вирусологични данни (преди 7-мия ден след последната доза) за минала инфекция със SARS-CoV-2 (т.е. отрицателни за антитела с N-свързване [серум] на Визита 1 и неоткрит SARS-CoV-2 с тест за амплификация на нуклеинова киселина (nucleic acid amplification tests, NAAT) [назална натривка] на Визити 1 и 2) и с отрицателен резултат от NAAT (назална натривка) при всяка непланирана визита преди 7-мия ден след Доза 2.

а. N = Брой участници в посочената група.

б. n1 = Брой участници, отговарящи на определението за крайната точка.

в. Общ период на наблюдение в хиляди (1 000) човекогодини за дадената крайна точка при всички участници във всяка рискова група по отношение на крайната точка. Времевият период за натрупване на случаи на COVID-19 е от 7-мия ден след Доза 2 до края на периода на наблюдение.

г. n2 = брой на участниците в риск по отношение на крайната точка.

д. Двустранният доверителен интервал (ДИ) за ефикасност на ваксината е получен на базата на метода на Clopper и Pearson, коригиран спрямо времето на наблюдение. ДИ не е коригиран за множествени анализи.

Ефикасността на иРНК ваксината срещу COVID-19 при превенцията на първа поява на COVID-19 от 7-мия ден след Доза 2, в сравнение с плацебо, е 94,6% (95% доверителен интервал от 89,6% до 97, 6%) при участници на 16 и повече години със или без доказателства за предишна инфекция със SARS-CoV-2.

Допълнително един подгрупов анализ на първичната крайна точка показва сходни оценки на точката за ефикасност в групите по пол, етническа принадлежност и участници със съпътстващи заболявания, свързани с висок риск от тежка форма на COVID-19.

Извършени са актуализирани анализи за ефикасност при наличието на допълнителни, потвърдени случаи на COVID-19, натрупали се по време на заслепеното плацебо-контролирано проследяване, обхващащо периода до 6 месеца след Доза 2 в популацията за ефикасност.

Актуализираната информация за ефикасността на ваксината е представена в Таблица 4.

Таблица 4: Ефикасност на ваксината – първа поява на COVID-19 от 7-мия ден след Доза 2, по възрастови подгрупи – участници без данни за предишна инфекция със SARS-CoV-2* преди 7-мия ден след Доза 2 – популация, оценима за ефикасност (7 дни), по време на плацебо-контролирания период на проследяване

Подгрупа	иРНК ваксина срещу COVID-19 N[а]=20 998 Случаи n1[б] Период на наблюдение[в] (n2[г])	Плацебо N[а]=21 096 Случаи n1[б] Период на наблюдение[в] (n2[г])	Ефикасност на ваксината, % (95% ДИ[д])
Всички участници[е]	77 6,247 (20 712)	850 6,003 (20 713)	91,3 (89,0; 93,2)
16 до 64 години	70 4,859 (15 519)	710 4,654 (15 515)	90,6 (87,9; 92,7)
на възраст 65 и повече години	7 1,233 (4 192)	124 1,202 (4 226)	94,5 (88,3; 97,8)
65 до 74 години	6 0,994 (3 350)	98 0,966 (3 379)	94,1 (86,6; 97,9)
на възраст 75 и повече години	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

Забележка: Потвърдените случаи са определени чрез полимеразна верижна реакция с обратна транскриптаза (Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction, RT-PCR) и поне 1 симптом, съответстващ на COVID-19 (симптомите включват: повишена температура; новопоявила се или засилила се кашлица; новопоявил се или засилил се задух; втрисане; новопоявила се или увеличила се болка в мускулите; новопоявила се загуба на вкус или мирис; възпалено гърло; диария; повръщане).

* В анализа са включени участници без данни за минала инфекция със SARS-CoV-2 (т.е. отрицателни за антитела с N-свързване [серум] на Визита 1 и неоткрит SARS-CoV-2 с NAAT [назална натривка] на Визити 1 и 2) и с отрицателен резултат от NAAT (назална натривка) при всяка непланирана визита преди 7-мия ден след Доза 2.

а. N = Брой участници в посочената група.

б. n1 = Брой участници, отговарящи на определението за крайната точка.

в. Общ период на наблюдение в хиляди (1 000) човекогодини за дадената крайна точка при всички участници във всяка рискова група по отношение на крайната точка. Времевият период за натрупване на случаи на COVID-19 е от 7-мия ден след Доза 2 до края на периода на наблюдение.

г. n2 = брой на участниците в риск по отношение на крайната точка.

д. Двустранният 95%-ен доверителен интервал (ДИ) за ефикасност на ваксината е получен на базата на метода на Clopper и Pearson, коригиран спрямо времето на наблюдение.

е. Включва потвърдени случаи при участници на възраст 12 до 15 години: 0 в групата с иРНК ваксината срещу COVID-19; 16 в групата с плацебо.

В актуализираните анализи за ефикасност, ефикасността на иРНК ваксината срещу COVID-19 при превенцията на поява на COVID-19 от 7-мия след Доза 2 в сравнение с плацебо е 91,1% (95% ДИ от 88,8% до 93,0%) при участниците в популацията, оценима за ефикасност, със или без данни за предишна инфекция със SARS-CoV-2.

Допълнително актуализираните анализи за ефикасност по подгрупи показват сходни точкови оценки за ефикасност в групите по пол, етническа принадлежност, географско положение и при участниците със съпътстващи заболявания и затлъстяване, свързани с висок риск от тежка форма на COVID-19.

Ефикасност срещу тежка форма на COVID-19
Актуализиран анализ на вторичните крайни точки за ефикасност подкрепя ползата от иРНК ваксината срещу COVID-19. Ваксината предотвратява тежка форма на COVID-19.

От 13 март 2021 г. ефикасността на ваксината срещу тежка форма на COVID-19 е представена само за участници със или без предишна инфекция със SARS-CoV-2 (Таблица 5), тъй като броят на случаите на COVID-19 при участници без предишна инфекция със SARS-CoV-2 е същият като този при участници със или без предишна инфекция със SARS-CoV-2 и в двете групи – на иРНК ваксината срещу COVID-19 и на плацебо.

Таблица 5: Ефикасност на ваксината – първа поява на тежка форма на COVID-19 при участници със или без предишна инфекция със SARS-CoV-2 на базата на определението на Агенцията за контрол на храните и лекарствата (Food and Drug Administration, FDA)* след Доза 1 или от 7-мия ден след Доза 2 в периода на проследяване на плацебо-контролираното проучване

	иРНК ваксина срещу COVID-19 Случаи n1[а] Период на наблюдение (n2[б])	**Плацебо Случаи n1[а] Период на наблюдение (n2[б])**	**Ефикасност на ваксината, % (95% ДИ[в])**
След Доза 1[г]	1 8,439[д] (22 505)	30 8,288[д] (22 435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 дни след Доза 2[е]	1 6,522[ж] (21 649)	21 6,404[ж] (21 730)	95,3 (70,9; 99,9)

Забележка: Потвърдените случаи са определени чрез полимеразна верижна реакция с обратна транскриптаза (Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction, RT-PCR) и поне 1 симптом, съответстващ на COVID-19 (симптомите включват: повишена температура; новопоявила се или засилила

се кашлица; новопоявил се или засилил се задух; втрисане; новопоявила се или увеличила се болка в мускулите; новопоявила се загуба на вкус или мирис; възпалено гърло; диария; повръщане).
* Тежка форма на COVID-19, както е определено от FDA, е потвърден COVID-19 и наличие на най-малко 1 от следните:

- Клинични признаци в покой, показателни за тежко системно заболяване (дихателна честота ≥30 вдишвания в минута, сърдечна честота ≥125 удара в минута, кислородна сатурация ≤93% на стаен въздух на морското равнище или съотношение на артериалното парциално налягане на кислорода към фракцията вдишан кислород <300 mm Hg);
- Дихателна недостатъчност [определена като нужда от подаване на кислород с висок поток, неинвазивна вентилация, механична вентилация или екстракорпорална мембранна оксигенация (extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)];
- Данни за шоково състояние (систолично кръвно налягане < 90 mm Hg, диастолично кръвно налягане < 60 mm Hg или нужда от вазопресори);
- Значима остра бъбречна, чернодробна или неврологична дисфункция;
- Приемане в отделение за интензивни грижи;
- Смърт.

а. n1 = Брой участници, отговарящи на определението за крайната точка.
б. n2 = Брой на участниците в риск по отношение на крайната точка.
в. Двустранният доверителен интервал (ДИ) за ефикасността на ваксината е получен на базата на метода на Clopper и Pearson, коригиран спрямо времето на наблюдение.
г. Ефикасност, оценена на базата на цялата налична (модифицирана intent-to-treat) популация от участници, получили Доза 1, за оценка на ефикасността, която включва всички рандомизирани участници, получили най-малкото 1 доза от изпитваната интервенция.
д. Общ период на наблюдение в хиляди (1 000) човекогодини за дадената крайна точка при всички участници във всяка рискова група по отношение на крайната точка. Времевият период за натрупване на случаи на COVID-19 е от Доза 1 до края на периода на наблюдение.
е Ефикасност, оценена на базата на популацията, оценима за ефикасност (на 7-мия ден), която включва всички подходящи рандомизирани участници, получили всички дози от изпитваната интервенция, както са рандомизирани в предварително определения прозорец, без други съществени отклонения от протокола, както е определено от клиницист.
ж. Общ период на наблюдение в хиляди (1 000) човекогодини за дадената крайна точка при всички участници във всяка рискова група по отношение на крайната точка. Времевият период за натрупване на случаи на COVID-19 е от 7-мия ден след Доза 2 до края на периода на наблюдение.

Ефикасност и имуногенност при юноши на възраст 12 до 15 години – след 2 дози
При първоначален анализ на Проучване 2 при юноши на възраст 12 до 15 години (с медиана на продължителността на проследяване >2 месеца след Доза 2) без данни за предишна инфекция, няма случаи при 1005 участници, получили ваксината, и има 16 случая при 978 участници, получили плацебо. Точковата оценка за ефикасност е 100% (95% доверителен интервал 75,3; 100,0). При участници със или без данни за предишна инфекция има 0 случая при 1119-те участници, получили ваксината, и 18 случая при 1110-те участници, получили плацебо. Това също показва, че точковата оценка за ефикасност е 100% (95% доверителен интервал 78,1; 100,0).

Актуализирани анализи за ефикасност са направени при допълнително потвърдени случаи на COVID-19, възникнали до 6 месеца след Доза 2 по време на заслепеното плацебо-контролирано проследяване в популацията за ефикасност.

В актуализирания анализ за ефикасност на Проучване 2 при юноши на възраст 12 до 15 години, без данни за предишна инфекция, случаи на заболяване не са наблюдавани при 1 057 участници, получили ваксината, а при 1 030 получили плацебо има 28 случая. Точковата оценка за ефикасност е 100% (95% доверителен интервал 86,8; 100,0). При участници със или без данни за предишна инфекция има 0 случая при 1 119 получили ваксината, а при 1 109 участници, получили плацебо има 30 случая. Това също показва, че точковата оценка за ефикасност е 100% (95% доверителен интервал 87,5, 100,0).

В Проучване 2 е проведен анализ на титрите на неутрализиращите антитела срещу SARS-CoV-2 1 месец след Доза 2 при избрана на случаен принцип подгрупа участници без серологични или вирусологични данни за минала инфекция със SARS-CoV-2 до 1 месец след

Доза 2, сравняващ отговора при юноши на възраст 12 до 15 години (n = 190) с този при участници на възраст 16 до 25 години (n = 170).

Съотношението на средно геометричните титри (geometric mean titres, GMT) при възрастовата група 12 до 15 години спрямо възрастовата група 16 до 25 години е 1,76, с 2-странен 95% ДИ 1,47 до 2,10. Следователно е достигнат критерият за не по-малка ефикасност, който е съотношение 1,5 , тъй като долната граница на 2-странния 95% ДИ за средно геометричното съотношение (geometric mean ratio, GMR) е >0,67.

Ефикасност и имуногенност при деца на възраст 5 до 11 години (т.е. на възраст 5 до под 12 години) – след 2 дози
Проучване 3 е проучване фаза 1/2/3, включващо част, която е открито проучване (фаза 1) за определяне на дозата на ваксината и част (фаза 2/3), която е многоцентрово, многонационално, рандомизирано, контролирано с физиологичен разтвор като плацебо, заслепено за изследователя проучване, в което са включени участници на възраст 5 до 11 години. Повечето (94,4%) от рандомизираните ваксинирани участници са получили втора доза 19 до 23 дни след Доза 1.

Дескриптивните резултати за ефикасността на ваксината при деца на възраст 5 до 11 години без данни за предишна инфекция със SARS-CoV-2 са представени в Таблица 6. Не са наблюдавани случаи на COVID-19 нито в групата с ваксината, нито в групата с плацебо при участници с данни за предишна инфекция със SARS-CoV-2.

Таблица 6: Ефикасност на ваксината – първа поява на COVID-19 от 7-мия ден след Доза 2: участници без данни за инфекция преди 7-мия ден след Доза 2 – фаза 2/3 –популация, оценима за ефикасност, състояща се от деца на възраст 5 до 11 години

Първа поява на COVID-19 от 7-мия ден след Доза 2 при деца на възраст 5 до 11 години без данни за предишна инфекция със SARS-CoV-2*			
	иРНК ваксина срещу COVID-19 10 µg/доза Nᵃ=1305 Случаи n1ᵇ Период на наблюдениеᵛ (n2ᵍ)	**Плацебо Nᵃ=663 Случаи n1ᵇ Период на наблюдениеᵛ (n2ᵍ)**	**Ефикасност на ваксината % (95% ДИ)**
Деца на възраст 5 до 11 години	3 0,322 (1273)	16 0,159 (637)	90,7 (67,7; 98,3)

Забележка: Потвърдените случаи са определени чрез полимеразна верижна реакция с обратна транскриптаза (Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction, RT-PCR) и поне 1 симптом, съответстващ на COVID-19 (симптомите включват: повишена температура; новопоявила се или засилила се кашлица; новопоявил се или засилил се задух; втрисане; новопоявила се или увеличила се болка в мускулите; новопоявила се загуба на вкус или мирис; възпалено гърло; диария; повръщане).

* В анализа са включени участници без данни за минала инфекция със SARS-CoV-2 (т.е. отрицателни за антитела с N-свързване [серум] на Визита 1 и неоткрит SARS-CoV-2 с NAAT [назална натривка] на Визити 1 и 2), и с отрицателен резултат от NAAT (назална натривка) при всяка непланирана визита преди 7-мия ден след Доза 2.

а. N = Брой участници в посочената група.

б. n1 = Брой участници, отговарящи на определението за крайната точка.

в. Общ период на наблюдение в хиляди (1 000) човекогодини за дадената крайна точка при всички участници във всяка рискова група по отношение на крайната точка. Времевият период за натрупване на случаи на COVID-19 е от 7-мия ден след Доза 2 до края на периода на наблюдение.

г. n2 = Брой на участниците в риск по отношение на крайната точка.

В Проучване 3 при анализ на титрите на неутрализиращите антитела срещу SARS-CoV-2, намаляващи вирусната активност с 50% (NT50), 1 месец след Доза 2 при избрана на случаен

принцип подгрупа участници е демонстрирана ефективност с помощта на „имунологичен бриджинг“ на имунни отговори за сравнение на деца на възраст 5 до 11 години (т.е. на възраст 5 до под 12 години) в частта фаза 2/3 на Проучване 3 с участници на възраст 16 до 25 години в частта фаза 2/3 на Проучване 2, които са без серологични или вирусологични данни за минала инфекция със SARS-CoV-2 до 1 месец след Доза 2 и които отговарят на предварително определените критерии за „имунологичен бриджинг“ както по отношение на средно геометричното съотношение (geometric mean ratio, GMR), така и по отношение на разликата в серологичния отговор, определен като постигане на най-малко 4 пъти повишение на SARS-CoV-2 NT50 от изходно ниво (преди Доза 1).

GMR на SARS-CoV-2 NT50 1 месец след Доза 2 при деца на възраст 5 до 11 години (т.е. на възраст 5 до под 12 години) спрямо това при млади възрастни на възраст 16 до 25 години е 1,04 (2-странен 95% ДИ: 0,93; 1,18). Сред участниците без предишни данни за инфекция със SARS-CoV-2 до 1 месец след Доза 2, 99,2% от децата на възраст 5 до 11 години и 99,2% от участниците на възраст 16 до 25 години имат серологичен отговор на 1-вия месец след Доза 2. Разликата в съотношението на участниците със серологичен отговор между 2-те възрастови групи (деца – млади възрастни) е 0,0% (2-странен 95% ДИ: -2,0%, 2,2%). Тази информация е представена в Таблица 7.

Таблица 7: Обобщение на средно геометричното съотношение на титрите на неутрализиращите антитела, намаляващи вирусната активност с 50%, и разликата в процентите на участници със серологичен отговор – сравнение между деца на възраст 5 до 11 години (Проучване 3) и участници на възраст 16 до 25 години (Проучване 2) – участници без данни за инфекция до 1 месец след Доза 2 – подгрупа за „имунологичен бриджинг“ – фаза 2/3 –популация, оценима за имуногенност

		иРНК ваксина срещу COVID-19			
		10 µg/доза 5 до 11 години N[а]=264	**30 µg/доза 16 до 25 години N[а]=253**	**5 до 11 години/ 16 до 25 години**	
	Времева точка[б]	**GMT[в] (95% ДИ[в])**	**GMT[в] (95% ДИ[в])**	**GMR[г] (95% ДИ[г])**	**Постигната цел при „имуно-бриджинг”[д] (Д/Н)**
Средно геометричен титър на неутрализи-ращите антитела, намаляващ вирусната активност с 50%[е] (GMT[в])	1 месец след Доза 2	1197,6 (1106,1; 1296,6)	1146,5 (1045,5; 1257,2)	1,04 (0,93; 1,18)	Д
	Времева точка[б]	**n[ж] (%) (95% ДИ[з])**	**n[ж] (%) (95% ДИ[з])**	**Разлика %[и] (95% ДИ[й])**	**Постигната цел при „имуно-бриджинг[к] (Д/Н)**
Степен на серологичен отговор (%) при титър на неутрализи-ращите антитела, намаляващ вирусната активност с 50%[е]	1 месец след Доза 2	262 (99,2) (97,3; 99,9)	251 (99,2) (97,2; 99,9)	0,0 (-2,0; 2,2)	Д

Съкращения: ДИ = доверителен интервал; GMR = средно геометрично съотношение; GMT = средно геометричен титър; LLOQ = долна граница на количествено определяне; NAAT = тест за амплификация на нуклеинови киселини; NT50 = титър на неутрализиращите антитела, намаляващ вирусната активност с 50%; SARS-CoV-2 = тежък остър респираторен синдром коронавирус 2.

Забележка: В анализа са включени участници без серологични или вирусологични данни (при вземане на кръв до 1 месец след Доза 2) за минала инфекция със SARS-CoV-2 (т.е. отрицателни за антитела с N-свързване [серум] на Визита за Доза 1 и 1 месец след Доза 2, неоткрит SARS-CoV-2 с NAAT [назална натривка] на Визитите за Доза 1 и Доза 2 и с отрицателен резултат от NAAT (назална натривка) при вземане на кръв на всяка непланирана визита до един месец след Доза 2), както и без анамнеза за COVID-19.

Забележка: Серологичният отговор се дефинира като постигане на ≥4 пъти повишение от изходно ниво (преди Доза 1). Ако стойността при измерването на изходното ниво е под LLOQ, резултат от анализ след ваксинацията ≥4 × LLOQ се счита за серологичен отговор.

a. N = Брой участници с валидни и ясни резултати от теста преди ваксинацията и 1 месец след Доза 2. Тези стойности също така са знаменатели, използвани при процентните изчисления за степента на серологичен отговор.

б. Определено по протокол време за вземане на кръвни проби.
в. GMT и 2-странните 95% ДИ са изчислени чрез степенуване на средната логаритмична стойност на титрите и съответните ДИ (на базата на разпределението на Student t). Резултатите от анализа под LLOQ са зададени като 0,5 × LLOQ.
г. GMR и 2-странните 95% ДИ са изчислени чрез степенуване на средната разлика в логаритмичните стойности на титрите (възраст 5 до 11 години минус възраст 16 до 25 години) и съответния ДИ (на базата на разпределението на Student t).
д. „Имунологочен бриджинг“ на базата на GMT е декларирана, ако долната граница на 2-странния 95% ДИ за GMR е по-голяма от 0,67 и точковата оценка на GMR ≥0,8.
е. SARS-CoV-2 NT50 е определен с помощта на тест за микронеутрализация на SARS-CoV-2 mNeonGreen вирус. При анализа се използва флуоресцентен репортер вирус, получен от щама USA_WA1/2020, и вирусната неутрализация се отчита във Vero клетъчни монослоеве. NT50 на пробите се определя като реципрочното серумно разреждане, при което 50% от вируса се неутрализира.
ж. n = Брой участници със серологичен отговор на базата на NT50 1 месец след Доза 2.
з. Точен 2-странен ДИ, базиран на метода на Clopper и Pearson.
и. Разлика в съотношенията, изразени като процент (възраст 5 до 11 години минус възраст 16 до 25 години).
й. 2-странен ДИ, базиран на метода на Miettinen и Nurminen за разликата в съотношенията, изразена като процент.
к. „Имунологичен бриджинг“, базиран на степента на серологичен отговор, е установен, ако долната граница на 2-странния 95% ДИ за разликата в серологичния отговор е по-голяма от -10,0%.

Имуногренност при деца на възраст от 5 до 11 години (т.е. 5 до под 12-годишна възраст) – след бустер доза

Бустер доза Comirnaty е дадена на 401 произволно избрани участници в Проучване 3. Ефективността на бустер доза при възраст от 5 до 11 години се определя от имуногенността. Тази имуногенност бе оценена чрез NT50 спрямо референтния щам на SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020). Анализи на NT50 1 месец след бустер доза в сравнение с преди бустер доза демонстрират съществено увеличение на GMTs при лица от 5 до 11-годишна възраст, които не са имали серологични или вирусологични доказателства за минала SARS-CoV-2 инфекция до 1 месец след доза 2 и бустер доза. Този анализ е обобщен в таблица 8.

Таблица 8: Обобщение на средно геометричните титри – NT50 – участници без доказателства за инфекция – фаза 2/3 – набор имуногенност – от 5 до 11-годишна възраст –популация оценима за имуногенност

	Времева точка за вземане на проба[а]		
Анализ	**1 месец след бустер доза (n[б]=67)** **GMT[в] (95% CI[в])**	**1 месец след доза 2 (n[б]=96)** **GMT[в] (95% CI[в])**	**1 месец след бустер доза/ 1 месец след доза 2** **GMR[г] (95% CI[г])**
Тест за неутрализация на SARS-CoV-2 - NT50 (титър)	2 720,9 (2 280,1; 3 247,0)	1 253,9 (1 116,0; 1 408,9)	2,17 (1,76; 2,68)

Съкращения: ДИ = доверителен интервал; GMR = средно геометрично съотношение; GMT = средно геометричен титър; LLOQ = долна граница на количествено определяне; NAAT = тест за амплификация на нуклеинови киселини; NT50 = титър на неутрализиращите антитела, намаляващ вирусната активност с 50%; SARS-CoV-2 = тежък остър респираторен синдром коронавирус 2.
а. Определено по протокол време за вземане на кръвни проби.
б. n = Брой участници с валидни и ясни резултати от теста за посочения анализ при дадената доза/в дадената времева точка за вземане на проба.
в. GMT и 2- странните 95% ДИ са изчислени чрез степенуване на средната логаритмична стойност на титрите и съответните ДИ (на базата на разпределението на Student t). Резултатите от анализа под LLOQ са зададени като 0,5 × LLOQ.
г. GMR и 2 странните 95% ДИ са изчислени чрез степенуване на средната разлика в логаритмичните стойности на титрите (1-месечна пост-бустера доза минус 1-месечна след доза 2) и съответния ДИ (на базата на разпределението на Student t).

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Comirnaty в педиатричната популация при превенция на COVID-19 (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Неприложимо.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните проучвания за токсичност при многократно прилагане, репродуктивна токсичност и токсичност за развитието.

Обща токсичност

Плъхове, на които Comirnaty е прилагана интрамускулно (получаващи 3 пълни дози за хора веднъж седмично, генериращи относително високи нива при плъхове поради различията в телесното тегло), показват малък оток и еритем на мястото на инжектиране и увеличаване на белите кръвни клетки (включително базофили и еозинофили), съответстващи на възпалителен отговор, както и вакуолизация на порталните хепатоцити без данни за чернодробно увреждане. Всички ефекти са били обратими.

Генотоксичност/канцерогенност

Не са провеждани проучвания нито за генотоксичност, нито за канцерогенност. Не се очаква компонентите на ваксината (липиди и иРНК) да имат генотоксичен потенциал.

Репродуктивна токсичност

Репродуктивната токсичност и токсичността за развитието са изследвани при плъхове в комбинирано проучване на фертилитета и токсичността за развитието, при което Comirnaty е прилаган интрамускулно на женски плъхове преди чифтосване и по време на гестация (получаващи 4 пълни дози за хора, генериращи относително високи нива при плъхове поради различията в телесното тегло, в периода между ден 21 преди чифтосването и гестационен ден 20). Отговори с поява на неутрализиращи антитела срещу SARS-CoV-2 има при животните майки от периода преди чифтосването до края на проучването в постнатален ден 21, както и при фетусите и поколението. Няма свързани с ваксината ефекти върху фертилитета, бременността или ембриофеталното развитие или развитието на поколението. Липсват данни за Comirnaty относно преминаването на ваксината през плацентата или екскрецията в млякото.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

((4-хидроксибутил)азанедиил)бис(хексан-6,1-диил)бис(2-хексилдеканоат) (ALC-0315)
2-[(полиетиленгликол)-2000]-N,N-дитетрадецилацетамид (ALC-0159)
1,2-дистеароил-sn-глицеро-3-фосфохолин (DSPC)
Холестерол
Трометамол
Трометамолов хидрохлорид
Захароза
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон

Замразен флакон

12 месеца, когато се съхранява при -90°C до -60°C.

Ваксината се получава замразена при -90°C до -60°C. След получаване замразената ваксина може да се съхранява или при -90°C до -60°C, или при 2°C до 8°C.

Когато се съхраняват замразени при -90°C до -60°C, опаковките с 10 флакона ваксина могат да се размразят при 2°C до 8°C за 4 часа, а единични флакони могат да се размразят при стайна температура (до 30°C) за 30 минути.

Размразен флакон

10 седмици съхранение и транспортиране при 2°C до 8°C в рамките на 12-месечния срок на годност.

- След преместване на ваксината за съхранение при 2°C до 8°C върху картонената опаковка трябва да се запише новият срок на годност и ваксината трябва да се използва или да се изхвърли съобразно този срок. Първоначалният срок на годност трябва да се задраска.
- Ако ваксината е получена при 2°C до 8°C, тя трябва да се съхранява при 2°C до 8°C. Срокът на годност върху картонената опаковка трябва да е бил коригиран, за да отразява срока на годност при съхранение в хладилник, и първоначалният срок на годност трябва да е бил задраскан.

Преди употреба неотворените флакони могат да се съхраняват до 12 часа при температура между 8°C и 30°C.

С размразените флакони може да се работи в условия на стайна светлина.

След размразяване ваксината не трябва да се замразява отново.

Работа при температурни отклонения по време на съхранение в хладилник

- Данните за стабилност показват, че неотвореният флакон е стабилен до 10 седмици, когато се съхранява при температура от -2°C до 2°C, и в рамките на 10-седмичния период на съхранение между 2°C и 8°C.

- Данните за стабилност показват, че флаконът може да се съхранява до 24 часа при температура 8°C до 30°C, включително до 12 часа след първото пробиване на запушалката на флакона.

Тази информация е предназначена да упъти медицинските специалисти само в случай на временно температурно отклонение.

Разреден лекарствен продукт

Доказана е химична и физична стабилност по време на употреба за 12 часа при 2ºC до 30ºC, след разреждане с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор, което включва до 6 часа време за транспортиране. От микробиологична гледна точка, освен ако методът на разреждане изключва риск от микробна контаминация, продуктът трябва да се използва веднага. Ако не се използва веднага, времето и условията на съхранение по време на употреба са отговорност на потребителя.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява във фризер при -90°C до -60°C.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.
По време на съхранение сведете до минимум излагането на стайна светлина и избягвайте излагане на пряка слънчева светлина и ултравиолетова светлина.

За условията на съхранение след размразяване и разреждане на лекарственото продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

1,3 ml концентрат за дисперсия в прозрачен многодозов флакон (стъкло тип I) 2 ml със запушалка (синтетична бромобутилова гума), с алуминиева обкатка и отчупващо се оранжево пластмасово капаче. Всеки флакон съдържа 10 дози, вижте точка 6.6.

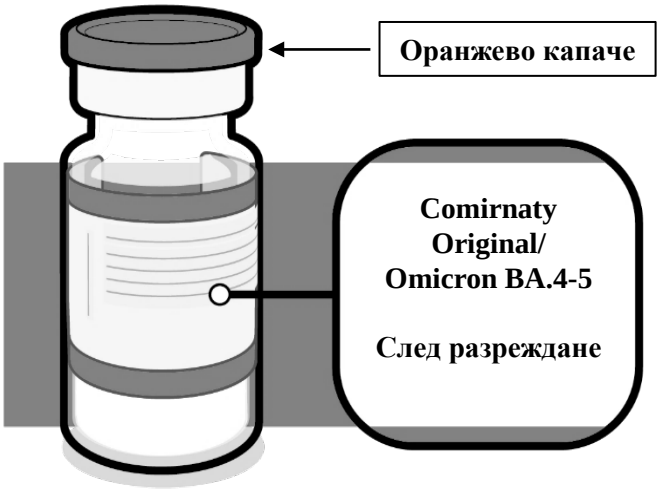
Видове опаковки: 10 флакона или 195 флакона

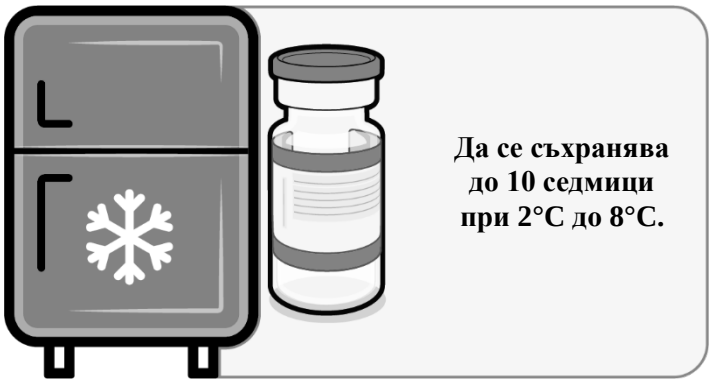
Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

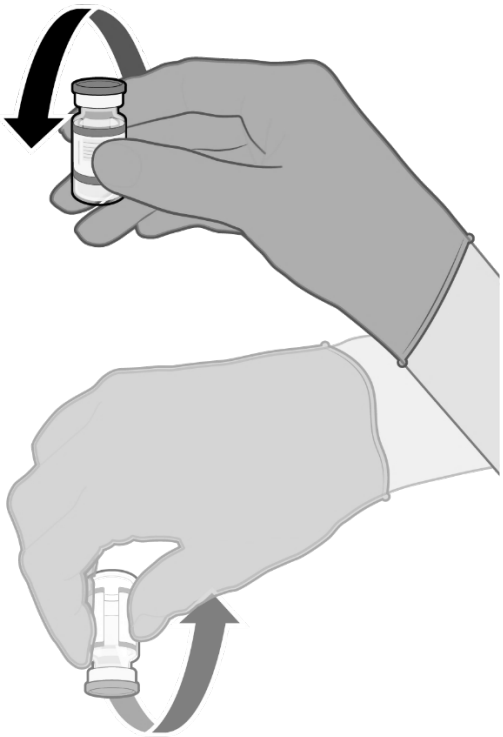
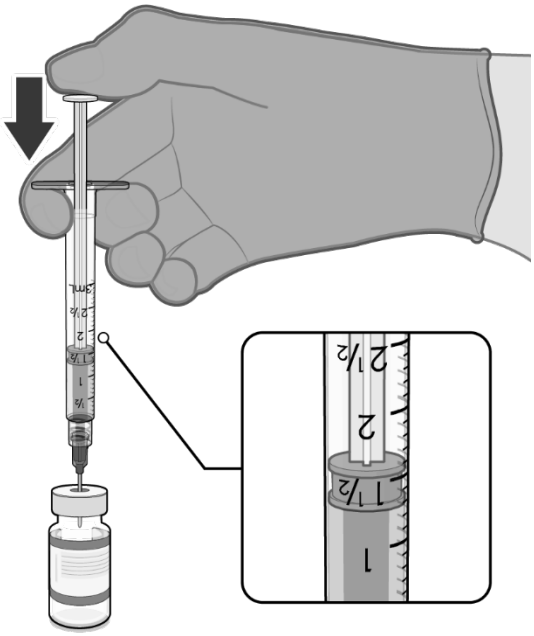
6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

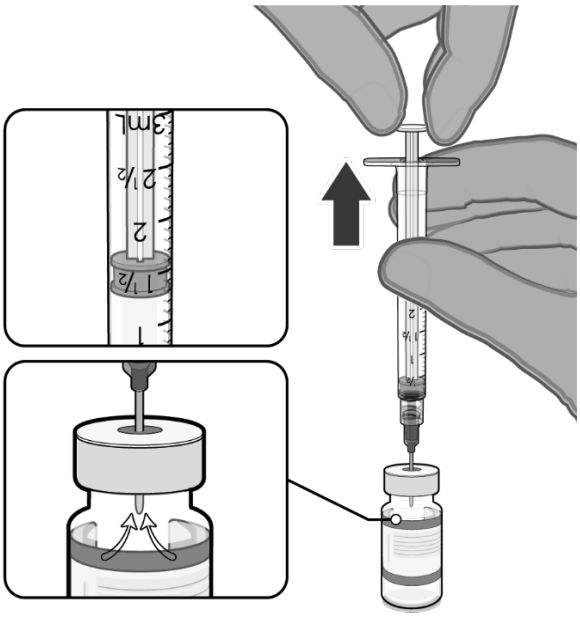
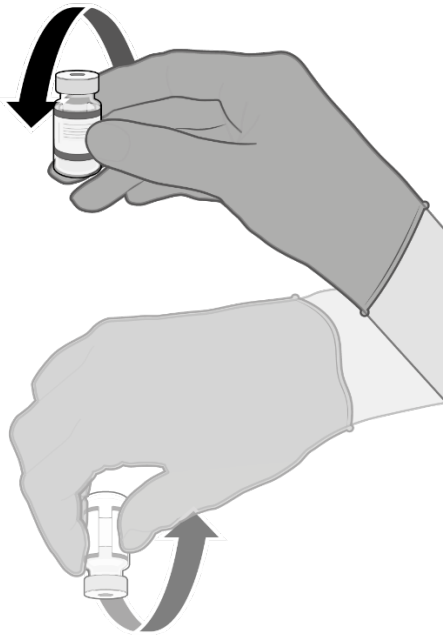
Указания за работа

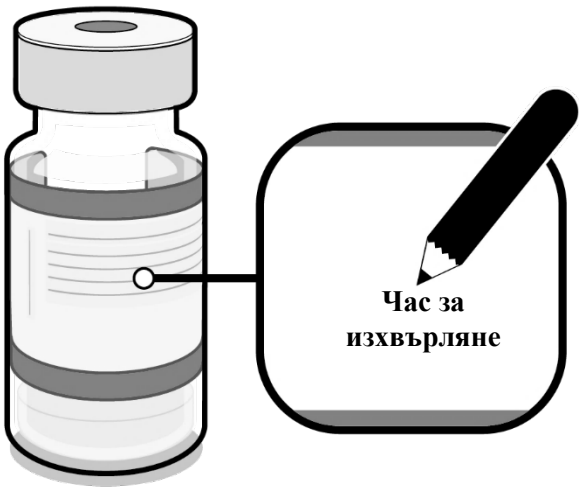
Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 микрограма)/доза трябва да се приготви от медицински специалист, като се използва асептична техника, за да се гарантира стерилността на приготвената дисперсия.

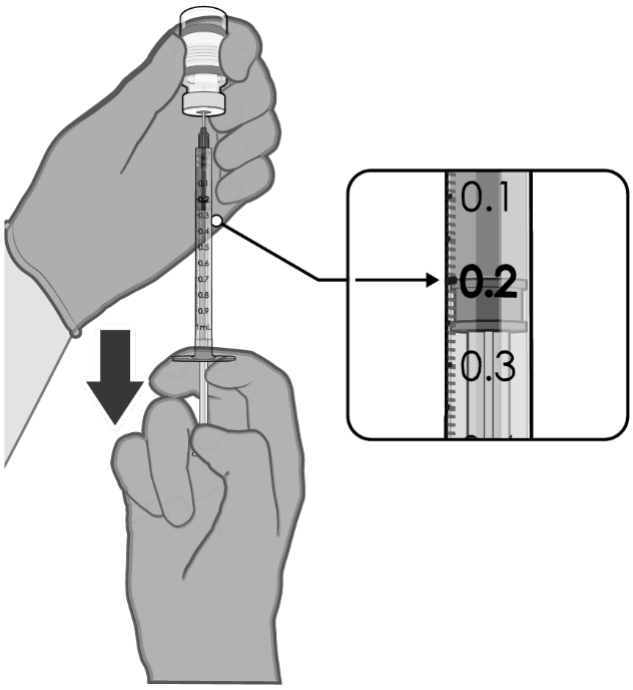
ПРОВЕРКА НА ФЛАКОНА COMIRNATY ORIGINAL/OMICRON BA.4-5 (5/5 МИКРОГРАМА)/ДОЗА КОНЦЕНТРАТ ЗА ИНЖЕКЦИОННА ДИСПЕРСИЯ (ДЕЦА НА 5 ДО 11 ГОДИНИ)	
 **5/5 µg**	• Проверете дали флаконът е с оранжево пластмасово капаче и оранжев контур, ограждащ етикета, и дали името на продукта е Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 микрограма)/доза концентрат за инжекционна дисперсия. • Ако флаконът е с оранжево пластмасово капаче и оранжев контур и името на продукта е Comirnaty 10 микрограма/доза концентрат за инжекционна дисперсия, моля, направете справка с кратката характеристика на продукта за тази форма. • Ако флаконът е с лилаво пластмасово капаче, моля, направете справка с кратката характеристика на продукта за Comirnaty 30 микрограма/доза концентрат за инжекционна дисперсия. • Ако флаконът е със сиво пластмасово капаче, моля, направете справка с кратката характеристика на продукта за Comirnaty 30 микрограма/доза инжекционна дисперсия, Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 микрограма)/доза инжекционна дисперсия или Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 микрограма)/доза инжекционна дисперсия. • Ако флаконът е с кафяво-червеникаво пластмасово капаче, моля, направете справка с кратката характеристика на продукта за Comirnaty 3 микрограма/доза концентрат за инжекционна дисперсия.

ПРЕДИ УПОТРЕБА НА COMIRNATY ORIGINAL/OMICRON BA.4-5 (5/5 МИКРОГРАМА)/ДОЗА КОНЦЕНТРАТ ЗА ИНЖЕКЦИОННА ДИСПЕРСИЯ (ДЕЦА НА 5 ДО 11 ГОДИНИ)	
	• Ако многодозовият флакон се съхранява замразен, той трябва да се размрази преди употреба. Замразените флакони трябва да се пренесат в среда с температура 2°C до 8°C, за да се размразят; размразяването на една опаковка с 10 флакона може да отнеме 4 часа. Уверете се, че флаконите са напълно размразени преди употреба. • След преместване на флаконите за съхранение при 2°C до 8°C, коригирайте срока на годност върху картонената опаковка. • Неотворените флакони могат да се съхраняват до 10 седмици при 2°C до 8°C, без да се превишава отпечатаният срок на годност (Годен до:). • Възможен е също друг вариант, при който единични замразени флакони може да се размразят за 30 минути при температура до 30°C. • Преди употреба неотвореният флакон може да се съхранява до 12 часа при температура до 30°C. С размразените флакони може да се работи в условия на стайна светлина.

СМЕСВАНЕ ПРЕДИ РАЗРЕЖДАНЕ НА COMIRNATY ORIGINAL/OMICRON BA.4-5 (5/5 МИКРОГРАМА)/ДОЗА КОНЦЕНТРАТ ЗА ИНЖЕКЦИОННА ДИСПЕРСИЯ (ДЕЦА НА 5 ДО 11 ГОДИНИ)	
 **Внимателно 10 пъти**	• Оставете размразеният флакон да достигне стайна температура и внимателно го обърнете 10 пъти преди разреждане. Не разклащайте. • Преди разреждане размразената дисперсия може да съдържа бели до почти бели непрозрачни аморфни частици.
РАЗРЕЖДАНЕ НА COMIRNATY ORIGINAL/OMICRON BA.4-5 (5/5 МИКРОГРАМА)/ДОЗА КОНЦЕНТРАТ ЗА ИНЖЕКЦИОННА ДИСПЕРСИЯ (ДЕЦА НА 5 ДО 11 ГОДИНИ)	
 **1,3 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор**	• Размразената ваксина трябва да се разреди в нейния оригинален флакон с 1,3 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор, като се използва игла 21 G, или по-тънка, и асептична техника.

 **Изтеглете буталото до 1,3 ml, за да отстраните въздуха от флакона.**	• Изравнете налягането във флакона преди да извадите иглата от него, като изтеглите 1,3 ml въздух в изпразнената спринцовка на разредителя.
 **Внимателно 10 пъти**	• Внимателно обърнете разредената дисперсия 10 пъти. Не разклащайте. • Разредената ваксина трябва да представлява бяла до почти бяла дисперсия без видими частици. Не използвайте разредената ваксина при наличие на частици или промяна в цвета.

 **Запишете съответните дата и час.** **Да се използва в рамките на 12 часа след разреждане.**	• На разредените флакони трябва да бъдат отбелязани съответните дата и час. • След разреждане, съхранявайте при 2°C до 30°C и използвайте в рамките на 12 часа. • Не замразявайте или разклащайте разредената дисперсия. Ако е била поставена в хладилник, оставете разредената дисперсия да достигне стайна температура преди употреба.

ПРИГОТВЯНЕ НА ИНДИВИДУАЛНИ ДОЗИ 0,2 ml COMIRNATY ORIGINAL/OMICRON BA.4-5 (5/5 МИКРОГРАМА)/ДОЗА КОНЦЕНТРАТ ЗА ИНЖЕКЦИОННА ДИСПЕРСИЯ (ДЕЦА НА 5 ДО 11 ГОДИНИ)	
 **0,2 ml разредена ваксина**	• След разреждане флаконът съдържа 2,6 ml, от които могат да се изтеглят 10 дози по 0,2 ml. • Като използвате асептична техника, почистете запушалката на флакона с тампон за еднократна употреба, напоен с антисептичен разтвор. • Изтеглете 0,2 ml Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 за деца на възраст 5 до 11 години. Трябва да се използват спринцовки и/или игли с малък мъртъв (неизползваем) обем, за да се изтеглят 10 дози от един флакон. Комбинацията от спринцовка и игла с малък мъртъв обем трябва да има мъртъв обем не по-голям от 35 микролитра. Ако се използват стандартни спринцовки и игли, може да няма достатъчен обем за изтегляне на десет дози от един флакон. • Всяка доза трябва да съдържа 0,2 ml ваксина • Ако количеството на останалата във флакона ваксина не може да достави една цяла доза от 0,2 ml, изхвърлете флакона и излишния обем • Изхвърлете неизползваната ваксина в рамките на 12 часа след разреждане.

<u>Изхвърляне</u>

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Германия
тел.: +49 6131 9084-0
факс: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/20/1528/011
EU/1/20/1528/012

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 21 декември 2020 г.
Дата на последно подновяване: 10 октомври 2022 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата http://www.ema.europa.eu.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

А. ПРОИЗВОДИТЕЛИ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА И ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

А. ПРОИЗВОДИТЕЛИ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА И ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителите на биологично активното(ите) вещество(а)

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Германия

BioNTech Manufacturing Marburg GmbH
Emil-von-Behring-Strasse 76
35401 Marburg
Германия

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Grange Castle Business Park
Clondalkin
Dublin 22
Ирландия

Rentschler Biopharma SE
Erwin-Rentschler-Strasse 21
88471 Laupheim
Германия

Wyeth BioPharma Division of Wyeth Pharmaceuticals LLC
1 Burtt Road
Andover, MA 01810
САЩ

Име и адрес на производителите, отговорни за освобождаване на партидите

BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 - 19
55116 Mainz
Германия

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
2870 Puurs
Белгия

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

- **Официално освобождаване на партиди**

Съгласно чл. 114 от Директива 2001/83/ЕО официалното освобождаване на партидите се извършва от държавна лаборатория или лаборатория, определена за тази цел.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:
- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III

ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА КАРТОНЕНАТА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

COMIRNATY 30 микрограма/доза концентрат за инжекционна дисперсия
Възрастни и юноши, навършили 12 години
иРНК ваксина срещу COVID-19 (нуклеозидно модифицирана)
тозинамеран

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

След разреждане всеки флакон съдържа 6 дози по 0,3 ml.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, холестерол, калиев хлорид, калиев дихидрогенфосфат, натриев хлорид, динатриев фосфат дихидрат, захароза, вода за инжекции, натриев хидроксид, хлороводородна киселина

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Концентрат за инжекционна дисперсия
195 многодозови флакона

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интрамускулно приложение след разреждане.
Преди употреба прочетете листовката.

Сканирайте QR кода за повече информация.

Разредете преди употреба: Разредете всеки флакон с 1,8 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до (при -90°C до -60°C):
Срок на годност при 2°C до 8°C: ……..
(Максимум 1 месец. Задраскайте предишния срок на годност.)

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Съхранение:
Преди разреждане, да се съхранява при -90°C до -60°C в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.
След разреждане, съхранявайте ваксината при 2°C до 30°C и я използвайте в рамките на 6 часа.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/20/1528/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

COMIRNATY 30 µg стерилен концентрат
иРНК ваксина срещу COVID-19
тозинамеран
i.m.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

6 дози от 30 µg след разреждане

6. ДРУГО

Час за изхвърляне:

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

COMIRNATY 30 микрограма/доза инжекционна дисперсия
Възрастни и юноши, навършили 12 години
иРНК ваксина срещу COVID-19 (нуклеозидно модифицирана)
тозинамеран

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон съдържа 6 дози по 0,3 ml.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, холестерол, трометамол, трометамолов хидрохлорид, захароза, вода за инжекции

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционна дисперсия
10 многодозови флакона
195 многодозови флакона

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интрамускулно приложение
Да не се разрежда преди употреба.

Сканирайте QR кода за повече информация.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до (при -90°C до -60°C):
Срок на годност при 2°C до 8°C: ……..
(Максимум 10 седмици. Задраскайте предишен срок на годност.)

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Съхранение:
Да се съхранява при 2°C до 8°C след получаване. Да не се замразява повторно след размразяване.
Да са съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.
Преди употреба и за допълнителна информация относно начина на съхранение прочете листовката.
След първото пробиване на запушалката на флакона, да се съхранява при 2°C до 30°C и да се използва в рамките на 12 часа.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/20/1528/002 10 многодозови флакона
EU/1/20/1528/003 195 многодозови флакона

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN

NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

COMIRNATY 30 µg инжекция
иРНК ваксина срещу COVID-19
тозинамеран
i.m.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Да не се разрежда.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

6 дози от 30 µg

6. ДРУГО

Час за изхвърляне:

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

COMIRNATY 10 микрограма/доза концентрат за инжекционна дисперсия
Деца на възраст 5 до 11 години
иРНК ваксина срещу COVID-19 (нуклеозидно модифицирана)
тозинамеран

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

След разреждане всеки флакон съдържа 10 дози по 0,2 ml.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, холестерол, трометамол, трометамолов хидрохлорид, захароза, вода за инжекции

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Концентрат за инжекционна дисперсия
10 многодозови флакона
195 многодозови флакона

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интрамускулно приложение след разреждане.
Преди употреба прочетете листовката и за допълнителната информация относно начина на съхранение.

Сканирайте QR кода за повече информация.

Разредете преди употреба: Разредете всеки флакон с 1,3 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до (при -90°C до -60°C):
Срок на годност при 2°C до 8°C: ……..
(Максимум 10 седмици. Задраскайте предишния срок на годност.)

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Съхранение:
Да се съхранява при 2°C до 8°C след получаване. Да не се замразява повторно след размразяване.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.
След разреждане, съхранявайте ваксината при 2°C до 30°C и я използвайте в рамките на 12 часа.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/20/1528/004 10 многодозови флакона
EU/1/20/1528/005 195 многодозови флакона

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

COMIRNATY 10 µg стерилен концентрат
иРНК ваксина срещу COVID-19
тозинамеран
i.m.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

10 дози от 10 µg след разреждане

6. ДРУГО

Час за изхвърляне:

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

COMIRNATY 3 микрограма/доза концентрат за инжекционна дисперсия
Деца на 6 месеца до 4 години
иРНК ваксина срещу COVID-19 (нуклеозидно модифицирана)
тозинамеран

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

След разреждане всеки флакон съдържа 10 дози по 0,2 ml.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, холестерол, трометамол, трометамолов хидрохлорид, захароза, вода за инжекции

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Концентрат за инжекционна дисперсия
10 многодозови флакона

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интрамускулно приложение след разреждане.
Преди употреба прочетете листовката и за допълнителната информация относно начина на съхранение.

Сканирайте QR кода за повече информация.

Разредете преди употреба: Разредете всеки флакон с 2,2 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до (при -90°C до -60°C):
Срок на годност при 2°C до 8°C: ……..
(Максимум 10 седмици. Задраскайте предишния срок на годност.)

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Съхранение:
Да се съхранява при 2°C до 8°C след получаване. Да не се замразява повторно след размразяване.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.
След разреждане, съхранявайте ваксината при 2°C до 30°C и я използвайте в рамките на 12 часа.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/20/1528/010

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

COMIRNATY 3 µg стерилен концентрат
иРНК ваксина срещу COVID-19
тозинамеран
i.m.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

10 дози от 3 µg след разреждане

6. ДРУГО

Час за изхвърляне:

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

COMIRNATY Original/Omicron BA.1 (15/15 микрограма)/доза инжекционна дисперсия
възрастни и юноши, навършили 12 години
иРНК ваксина срещу COVID-19 (нуклеозидно модифицирана)
тозинамеран/рилтозинамеран

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон съдържа 6 дози по 0,3 ml.
Една доза съдържа 15 микрограма тозинамеран и 15 микрограма рилтозинамеран.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, холестерол, трометамол, трометамолов хидрохлорид, захароза, вода за инжекции

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционна дисперсия
10 многодозови флакона
195 многодозови флакона

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интрамускулно приложение
Да не се разрежда преди употреба.

Сканирайте QR кода за повече информация.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до (при -90°C до -60°C):
Срок на годност при 2°C до 8°C: ……..
(Максимум 10 седмици. Задраскайте предишен срок на годност.)

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Съхранение:
Да се съхранява при 2°C до 8°C след получаване. Да не се замразява повторно след размразяване.
Да са съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.
Преди употреба и за допълнителна информация относно начина на съхранение прочете листовката.
След първото пробиване на запушалката на флакона, да се съхранява при 2°C до 30°C и да се използва в рамките на 12 часа.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/20/1528/006 10 многодозови флакона
EU/1/20/1528/007 195 многодозови флакона

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC

SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

COMIRNATY Original/Omicron BA.1 15/15 µg инжекция
иРНК ваксина срещу COVID-19
тозинамеран/рилтозинамеран
i.m.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Да не се разрежда.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

6 дози 15/15 µg

6. ДРУГО

Час за изхвърляне:

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

COMIRNATY Original/Omicron BA.4-5 (15/15 микрограма)/доза инжекционна дисперсия
възрастни и юноши, навършили 12 години
иРНК ваксина срещу COVID-19 (нуклеозидно модифицирана)
тозинамеран/фамтозинамеран

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон съдържа 6 дози по 0,3 ml.
Една доза съдържа 15 микрограма тозинамеран и 15 микрограма фамтозинамеран.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, холестерол, трометамол, трометамолов хидрохлорид, захароза, вода за инжекции

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционна дисперсия
10 многодозови флакона
195 многодозови флакона

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интрамускулно приложение
Да не се разрежда преди употреба.

Сканирайте QR кода за повече информация.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до (при -90°C до -60°C):
Срок на годност при 2°C до 8°C: ……..
(Максимум 10 седмици. Задраскайте предишен срок на годност.)

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Съхранение:
Да се съхранява при 2°C до 8°C след получаване. Да не се замразява повторно след размразяване.
Да са съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.
Преди употреба и за допълнителна информация относно начина на съхранение прочете листовката.
След първото пробиване на запушалката на флакона, да се съхранява при 2°C до 30°C и да се използва в рамките на 12 часа.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/20/1528/008 10 многодозови флакона
EU/1/20/1528/009 195 многодозови флакона

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC

SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

COMIRNATY Original/Omicron BA.4-5 15/15 µg инжекция
иРНК ваксина срещу COVID-19
тозинамеран/фамтозинамеран
i.m.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Да не се разрежда.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

6 дози 15/15 µg

6. ДРУГО

Час за изхвърляне:

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

COMIRNATY **Original/Omicron BA.4-5 (5/5** микрограма)/доза концентрат за инжекционна дисперсия
деца на възраст 5 до 11 години
иРНК ваксина срещу COVID-19 (нуклеозидно модифицирана)
тозинамеран/фамтозинамеран

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

След разреждане всеки флакон съдържа 10 дози по 0,2 ml.
Една доза съдържа 5 микрограма тозинамеран и 5 микрограма фамтозинамеран.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, холестерол, трометамол, трометамолов хидрохлорид, захароза, вода за инжекции

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Концентрат за инжекционна дисперсия
10 многодозови флакона
195 многодозови флакона

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интрамускулно приложение след разреждане.
Преди употреба прочетете листовката и за допълнителната информация относно начина на съхранение.

Сканирайте QR кода за повече информация.

Разредете преди употреба: Разредете всеки флакон с 1,3 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до (при -90°C до -60°C):
Срок на годност при 2°C до 8°C: ……..
(Максимум 10 седмици. Задраскайте предишния срок на годност.)

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Съхранение:
Да се съхранява при 2°C до 8°C след получаване. Да не се замразява повторно след размразяване.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.
След разреждане, съхранявайте ваксината при 2°C до 30°C и я използвайте в рамките на 12 часа.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/20/1528/011 10 многодозови флакона
EU/1/20/1528/012 195 многодозови флакона

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

COMIRNATY Original/Omicron BA.4-5 5/5 µg стерилен концентрат
иРНК ваксина срещу COVID-19
тозинамеран/фамтозинамеран
i.m.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

10 дози 5/5 µg след разреждане

6. ДРУГО

Час за изхвърляне:

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Comirnaty 30 микрограма/доза концентрат за инжекционна дисперсия
Възрастни и юноши, навършили 12 години
иРНК ваксина срещу COVID-19 (нуклеозидно модифицирана)
COVID-19 mRNA Vaccine (nucleoside modified)
тозинамеран (tozinameran)

▼Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да Ви бъде приложена тази ваксина, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.
- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Comirnaty и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Comirnaty
3. Как се прилага Comirnaty
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Comirnaty
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Comirnaty и за какво се използва

Comirnaty е ваксина, която се използва за предпазване от заболяване от COVID-19, причинено от SARS-CoV-2.

Comirnaty 30 микрограма/доза концентрат за инжекционна дисперсия се прилага на възрастни и юноши, на възраст 12 и повече години.

Ваксината става причина имунната система (естествените защитни сили на организма) да произвежда антитела и кръвни клетки срещу вируса, като така осигурява защита срещу заболяване от COVID-19.

Тъй като Comirnaty не съдържа вируса, за да създаде имунитет, тя не може да причини заболяване от COVID-19.

2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Comirnaty

Comirnaty не трябва да се прилага
- ако сте алергични към активното вещество или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки
Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да Ви бъде приложена ваксината:
- ако някога сте имали тежка алергична реакция или проблеми с дишането след

инжектиране на някаква друга ваксина или след като Ви е била приложена Comirnaty в миналото.

- ако Ви притеснява процесът на ваксиниране или някога сте припадали след поставяне на инжекция с игла.
- ако имате тежко заболяване или инфекция с висока температура. Обаче Вие можете да бъдете ваксинирани, ако имате леко повишена температура или лека инфекция на горните дихателни пътища, като настинка.
- ако имате проблем с кръвосъсирването, лесно получавате синини или използвате лекарство за предпазване от поява на кръвни съсиреци.
- ако имате отслабена имунна система поради заболяване, например инфекция с HIV, или прием на лекарство, като кортикостероид, което повлиява имунната Ви система.

Съществува повишен риск от миокардит (възпаление на сърдечния мускул) и перикардит (възпаление на външната обвивка на сърцето след ваксинация с Comirnaty (вж. точка 4). Тези заболявания могат да се развият до няколко дни след ваксинацията и предимно в рамките на 14 дни. Те са наблюдавани по-често след втората ваксинация и по-често при юноши и по-млади мъже. Рискът от миокардит и перикардит изглежда по-нисък при деца на възраст от 5 до 11 години в сравнение с риска при деца, на възраст от 12 до 17 години. След ваксинация трябва да бъдете бдителни за признаци на миокардит и перикардит, например задух, сърцебиене или болка в гърдите, и трябва незабавно да потърсите лекарска помощ, ако те настъпят.

Както всички ваксини, Comirnaty може да не защити напълно всички ваксинирани и не е известно колко дълго ще бъдете защитен(а).

Може да получите бустер доза Comirnaty. Ефикасността на Comirnaty, дори след бустер доза, може да е по-ниска при хора с отслабена имунна система. В тези случаи трябва да продължите да спазвате физическите предпазни мерки, за да помогнете за превенцията на COVID-19. Освен това близките Ви контактни лица трябва да бъдат ваксинирани, ако е подходящо. Обсъдете подходящите индивидуални препоръки с Вашия лекар.

Деца
Comirnaty 30 микрограма/доза концентрат за инжекционна дисперсия не се препоръчва при деца на възраст под 12 години.

Предлага се педиатрична лекарствена форма за кърмачета и деца на възраст 6 месеца до 4 години. За подробна информация, моля вижте листовката на Comirnaty 3 микрограма/доза концентрат за инжекционна дисперсия.

Предлага се педиатрична лекарствена форма за деца на възраст 5 до 11 години (т.е. на възраст 5 до под 12 години). За подробна информация, моля вижте листовката на Comirnaty 10 микрограма/доза концентрат за инжекционна дисперсия.

Comirnaty не се препоръчва при кърмачета на възраст под 6 месеца.

Други лекарства и Comirnaty
Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако използвате, наскоро сте използвали или е възможно да използвате други лекарства, или наскоро Ви е приложена някаква друга ваксина.

Бременност и кърмене
Ако сте бременна или смятате, че може да сте бременна, кажете на Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт, преди да Ви бъде приложена тази ваксина.

Comirnaty може да се прилага по време на бременност. Големият обем от информация, получена от наблюдението на бременни жени, ваксинирани с Comirnaty през втория и третия триместър, не показва ваксинацията да има неблагоприятни ефекти върху бременността или новороденото. Макар че информацията за ефектите върху бременността или новороденото след

ваксинация през първия триместър е ограничена, не се наблюдава промяна по отношение на риска от спонтанен аборт.

Comirnaty може да се прилага в периода на кърмене.

Шофиране и работа с машини
Някои от ефектите на ваксината, упоменати в точка 4 (Възможни нежелани реакции) могат временно да повлияят способността Ви за шофиране или работа с машини. Изчакайте, докато тези ефекти отшумят, преди да шофирате или да работите с машини.

Comirnaty съдържа калий и натрий
Тази ваксина съдържа по-малко от 1 mmol калий (39 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа калий.

Тази ваксина съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как се прилага Comirnaty

Comirnaty се прилага след разреждане като инжекция от 0,3 ml в мускул в горната част на ръката.

Ще Ви бъдат направени 2 инжекции.

Препоръчва се втората доза от същата ваксина да се приложи 3 седмици след първата доза, за да се завърши ваксинационният курс.

Ако сте с отслабена имунна система, трета доза Comirnaty може да получите най-малко 28 дни след втората доза.

Бустер доза Comirnaty може да се приложи най-малко 3 месеца след последната доза ваксина срещу COVID-19 на лица на възраст 12 и повече години.

Моля, попитайте Вашия медицински специалист, който ще поставя ваксината, дали отговаряте на условията и кога е подходящото време за бустер дозата.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на Comirnaty, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички ваксини, Comirnaty може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Много чести нежелани реакции: могат да засегнат повече от 1 на 10 души
- на мястото на инжектиране: болка, оток
- умора
- главоболие
- болка в мускулите
- втрисане
- болка в ставите
- диария
- повишена температура

Някои от тези нежелани реакции са малко по-чести при юноши на 12 до 15 години, отколкото

при възрастни.

Чести нежелани реакции: могат да засегнат до 1 на 10 души
- зачервяване на мястото на инжектиране
- гадене
- повръщане

Нечести нежелани реакции: могат да засегнат до 1 на 100 души
- уголемени лимфни възли (наблюдава се по-често след бустер дозата)
- неразположение
- болка в ръката
- безсъние
- сърбеж на мястото на инжектиране
- алергични реакции като обрив или сърбеж
- усещане за слабост или липса на енергия/сънливост
- намален апетит
- прекомерно изпотяване
- нощни изпотявания

Редки нежелани реакции: могат да засегнат до 1 на 1 000 души
- временно едностранно увисване на лицето
- алергични реакции като уртикария или подуване на лицето

Много редки нежелани реакции: може да засегнат до 1 на 10 000 души
- възпаление на сърдечния мускул (миокардит) или възпаление на външната обвивка на сърцето (перикардит), което може да доведе до задух, сърцебиене или болка в гърдите

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
- тежка алергична реакция
- обширен оток на ваксинирания крайник
- оток на лицето (подуване на лицето може да се появи при пациенти с дермален филър)
- кожна реакция, под формата на червени петна или обрив по кожата, който може да изглежда като „мишена“ или „биволско око“ с тъмно червен център, около който има по-светли червени кръгове (еритема мултиформе)
- необичайно усещане по кожата, като изтръпване или мравучкане (парестезия)
- намаляване на усещанията или чувствителността, особено на кожата (хипестезия)

Съобщаване на нежелани реакции
Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V, и да включите партидния номер, ако е наличен. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Comirnaty

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Следващата информация относно съхранението, срока на годност и работата е предназначена за медицински специалисти.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява във фризер при -90°C до -60°C. Неотворените флакони може да се съхраняват и транспортират при -25°C до -15°C за единичен период до 2 седмици, след което може да се върнат обратно за съхранение при температура -90ºC до -60ºC, без да се превишава отпечатаният срок на годност (Годен до:).

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Когато се съхраняват замразени при -90°C до -60°C, опаковките със 195 флакона ваксина могат да се размразят при 2°C до 8°C за 3 часа, а единични флакони могат да се размразят при стайна температура (до 30°C) за 30 минути.

Трансфер на замразени флакони, съхранявани при свръхниска температура (<-60°C)

- Плитките кутии с флакони, които са затворени с капаци, съдържащи 195 флакона, извадени от съхранение в замразено състояние при свръхниска температура (<-60°C), могат да останат на температура до 25°C не повече от 5 минути.
- Плитките кутии с флакони, на които капаците са отворени, или тези, които съдържат по-малко от 195 флакона, след като са извадени от съхранение в замразено състояние при свръхниска температура (<-60°C), могат да останат на температура до 25°C не повече от 3 минути.
- След като кутиите с флакони се върнат обратно за съхранение в замразено състояние след експозиция на температура до 25°C, те трябва да останат на съхранение в замразено състояние в продължение на най-малко 2 часа, преди да могат да бъдат извадени отново.

Трансфер на замразени флакони, съхранявани при -25°C до -15°C

- Плитките кутии с флакони, които са затворени с капаци, съдържащи 195 флакона, извадени от съхранение в замразено състояние (-25°C до -15°C), могат да останат на температура до 25°C не повече от 3 минути.
- Плитките кутии с флакони, на които капаците са отворени или тези, които съдържат по-малко от 195 флакона, след като са извадени от съхранение в замразено състояние (-25°C до -15°C), могат да останат на температура до 25°C не повече от 1 минута.

След като веднъж даден флакон е изваден от плитката кутия с флакони, той трябва да се размрази за употреба.

След размразяване ваксината трябва да се разреди и да се използва веднага. Все пак данните за стабилност в периода на използване показват, че след изваждане от фризера неразредената ваксина може да се съхранява за период до 1 месец при 2°C до 8°C, без да се превишава отпечатаният срок на годност (Годен до:). В рамките на 1-месечния срок на годност при 2°C до 8°C за транспортиране може да се използват до 48 часа. Преди употреба неотворената ваксина може да се съхранява до 2 часа при температура до 30°C.

С размразените флакони може да се работи в условия на стайна светлина.

След разреждане, съхранявайте и транспортирайте ваксината при 2°C до 30°C и я използвайте в рамките на 6 часа. Изхвърлете неизползваната ваксина.

След изваждане от фризера и разреждане върху флаконите трябва да бъдат означени новите дата и час за изхвърляне. След размразяване ваксината не може да се замразява повторно.

Не използвайте тази ваксина, ако забележите видими частици в разредената дисперсия или промяна в цвета.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Comirnaty

- Активно вещество: иРНК ваксина срещу COVID-19, наречена тозинамеран. След разреждане флаконът съдържа 6 дози по 0,3 ml, всяка с 30 микрограма тозинамеран.
- Други съставки:
  - ((4-хидроксибутил)азанедиил)бис(хексан-6,1-диил)бис(2-хексилдеканоат) (ALC-0315)
  - 2-[(полиетиленгликол)-2000]-N,N-дитетрадецилацетамид (ALC-0159)
  - 1,2-дистеароил-sn-глицеро-3-фосфохолин (DSPC)
  - холестерол
  - калиев хлорид
  - калиев дихидрогенфосфат
  - натриев хлорид
  - динатриев фосфат дихидрат
  - захароза
  - вода за инжекции
  - натриев хидроксид (за корекция на pH)
  - хлороводородна киселина (за корекция на pH)

Как изглежда Comirnaty и какво съдържа опаковката
Ваксината е бяла до почти бяла дисперсия (pH: 6,9 – 7,9), доставяна в многодозов флакон с 6 дози – прозрачен флакон (стъкло тип I) 2 ml, с гумена запушалка и с алуминиева обкатка и отчупващо се лилаво пластмасово капаче.

Вид опаковка: 195 флакона

Притежател на разрешението за употреба
BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Германия
тел.: +49 6131 9084-0
факс: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

Производители
BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 - 19
55116 Mainz
Германия

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
2870 Puurs
Белгия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +370 52 51 4000

България
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон
България
Тел: +359 2 970 4333

Česká republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420 283 004 111

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Deutschland
BioNTech Manufacturing GmbH
Tel: +49 6131 90840

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα
Pfizer Ελλάς A.E.
Τηλ.: +30 210 6785 800

España
Pfizer, S.L.
Tel: +34914909900

France
Pfizer
Tél +33 1 58 07 34 40

Hrvatska
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland
Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0)1304 616161

Ísland
Icepharma hf
Simi: +354 540 8000

Italia
Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος
Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22 817690

Magyarország
Pfizer Kft
Tel: +36 1 488 3700

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 526 100

Nederland
Pfizer BV
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

România
Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija
Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel.: +386 (0) 1 52 11 400

Slovenská republika
Pfizer Luxembourg SARL,
organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland
Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige
Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom (Northern Ireland)
Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Latvija
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel.: +371 670 35 775

Дата на последно преразглеждане на листовката

Сканирайте кода с мобилно устройство, за да получите листовката на различни езици.

URL: www.comirnatyglobal.com

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата http://www.ema.europa.eu.

Тази листовка е налична на всички езици на ЕС/ЕИП на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Прилагайте Comirnaty интрамускулно след разреждане като първичен курс от 2 дози (0,3 ml всяка) през интервал от 3 седмици.

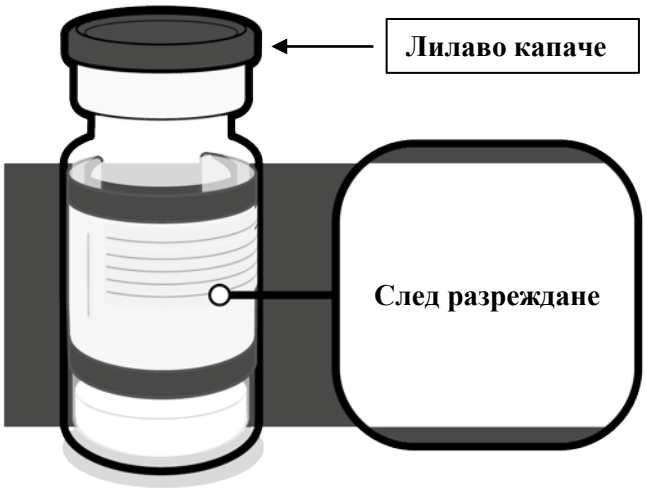
На лица със силно отслабена имунна система трета доза може да се приложи най-малко 28 дни след втората доза.

Бустер доза Comirnaty (0,3 ml) може да се приложи най-малко 3 месеца след последната доза ваксина срещу COVID-19 на лица на възраст 12 и повече години.

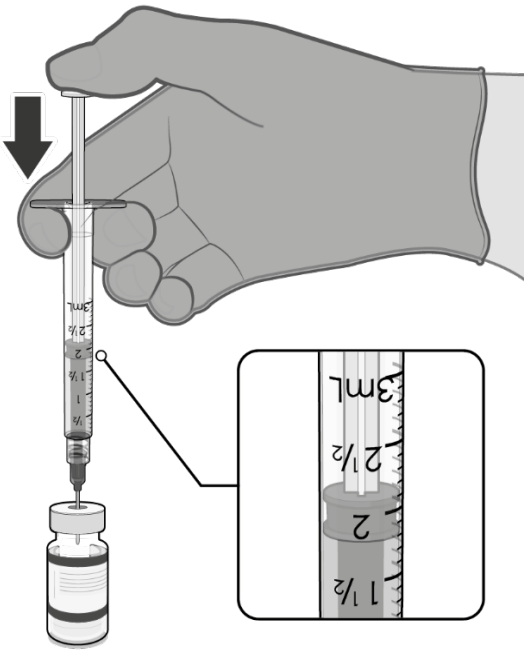
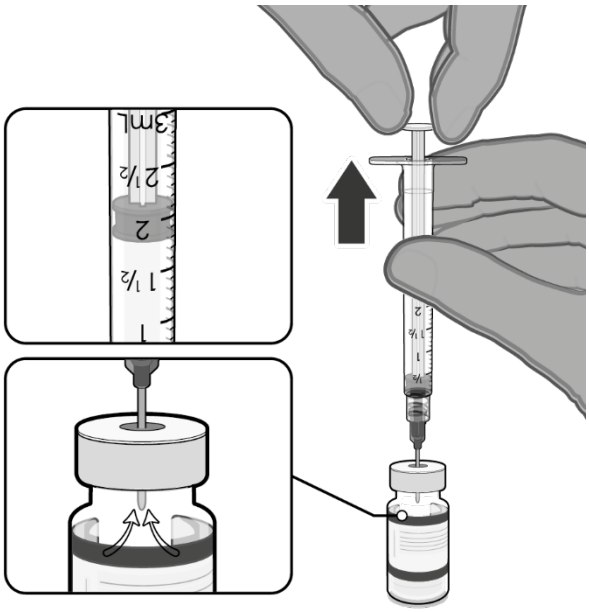
Проследимост

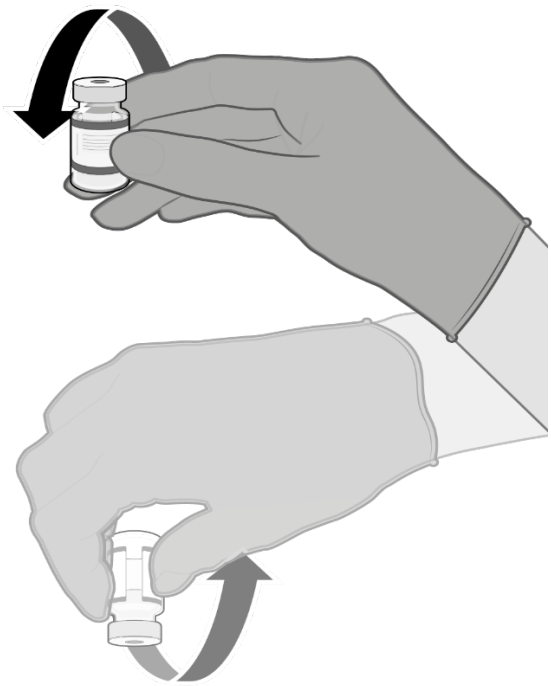
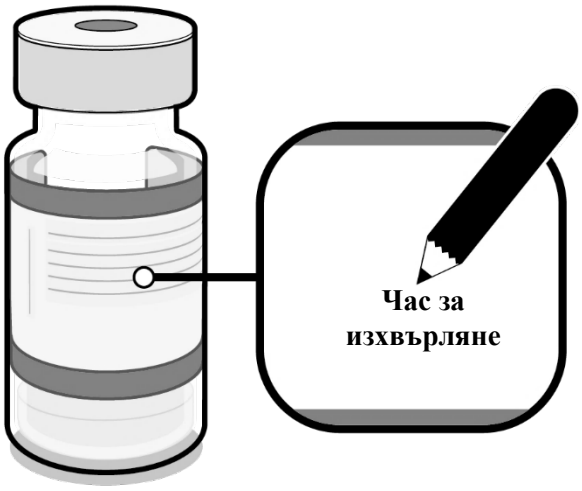
За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

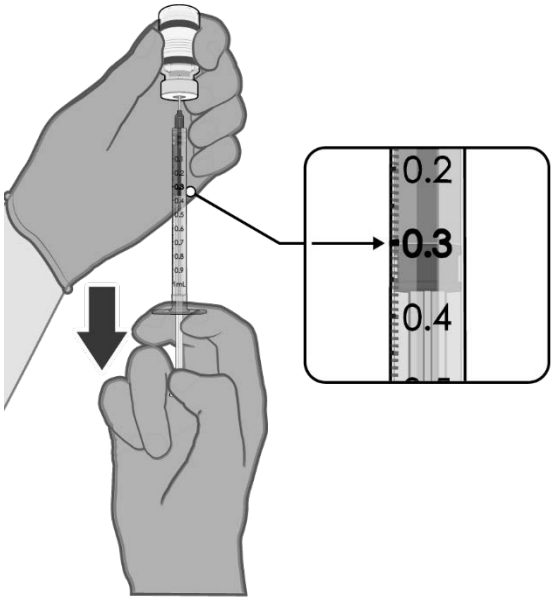
Указания за работа
Comirnaty трябва да се приготви от медицински специалист, като се използва асептична техника, за да се гарантира стерилността на приготвената дисперсия.

ПРОВЕРКА НА ФЛАКОНА COMIRNATY 30 МИКРОГРАМА/ДОЗА КОНЦЕНТРАТ ЗА ИНЖЕКЦИОННА ДИСПЕРСИЯ (ЛИЦА НА 12 И ПОВЕЧЕ ГОДИНИ)	
	• Проверете дали флаконът е с лилаво пластмасово капаче. • Ако флаконът е със сиво пластмасово капаче, моля, направете справка с кратката характеристика на продукта за Comirnaty 30 микрограма/доза инжекционна дисперсия, Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 микрограма)/доза инжекционна дисперсия или Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 микрограма)/доза инжекционна дисперсия. • Ако флаконът е с оранжево пластмасово капаче, моля, направете справка с кратката характеристика на продукта за Comirnaty 10 микрограма/доза концентрат за инжекционна дисперсия или Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 микрограма)/доза концентрат за инжекционна дисперсия. • Ако флаконът е с кафяво-червеникаво пластмасово капаче, моля, направете справка с кратката характеристика на продукта за Comirnaty 3 микрограма/доза концентрат за инжекционна дисперсия.
РАЗМРАЗЯВАНЕ ПРЕДИ РАЗРЕЖДАНЕ НА COMIRNATY 30 МИКРОГРАМА/ДОЗА КОНЦЕНТРАТ ЗА ИНЖЕКЦИОННА ДИСПЕРСИЯ (ЛИЦА НА 12 И ПОВЕЧЕ ГОДИНИ)	

	• Многодозовият флакон се съхранява замразен и трябва да се размрази преди разреждане. Замразените флакони трябва да се пренесат в среда с температура 2°C до 8°C, за да се размразят; размразяването на една опаковка със 195 флакона може да отнеме 3 часа. Възможен е също друг вариант, при който замразените флакони да се размразят за 30 минути при температура до 30°C за незабавна употреба. • Неотвореният флакон може да се съхранява за период до 1 месец при 2°C до 8°C, без да се превишава отпечатаният срок на годност (Годен до:). В рамките на 1-месечния срок на годност при 2°C до 8°C, за транспортиране може да се използват до 48 часа. • Оставете размразеният флакон да достигне стайна температура. Преди употреба неотвореният флакон може да се съхранява до 2 часа при температура до 30°C. С размразените флакони може да се работи в условия на стайна светлина. • Внимателно обърнете флакона 10 пъти преди разреждане. Не разклащайте. • Преди разреждане размразената дисперсия може да съдържа бели до почти бели непрозрачни аморфни частици.

РАЗРЕЖДАНЕ НА COMIRNATY 30 МИКРОГРАМА/ДОЗА КОНЦЕНТРАТ ЗА ИНЖЕКЦИОННА ДИСПЕРСИЯ (ЛИЦА НА 12 И ПОВЕЧЕ ГОДИНИ)	
 **1,8 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор**	• Размразената ваксина трябва да се разреди в нейния оригинален флакон с 1,8 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор, като се използва игла 21 G, или по-тънка, и асептична техника.
 **Изтеглете буталото до 1,8 ml, за да отстраните въздуха от флакона.**	• Изравнете налягането във флакона преди да извадите иглата от него, като изтеглите 1,8 ml въздух в изпразнената спринцовка на разредителя.

 **Внимателно 10 пъти**	• Внимателно обърнете разредената дисперсия 10 пъти. Не разклащайте. • Разредената ваксина трябва да представлява почти бяла дисперсия без видими частици. Не използвайте разредената ваксина при наличие на частици или промяна в цвета.
 **Запишете съответните дата и час.** **Да се използва в рамките на 6 часа след разреждане.**	• На разредените флакони трябва да бъдат отбелязани съответните дата и час. • След разреждане, съхранявайте при 2°C до 30°C и използвайте в рамките на 6 часа, включително времето за транспортиране. • Не замразявайте или разклащайте разредената дисперсия. Ако е била поставена в хладилник, оставете разредената дисперсия да достигне стайна температура преди употреба.

ПРИГОТВЯНЕ НА ИНДИВИДУАЛНИ ДОЗИ 0,3 ml COMIRNATY 30 МИКРОГРАМА/ДОЗА КОНЦЕНТРАТ ЗА ИНЖЕКЦИОННА ДИСПЕРСИЯ (ЛИЦА НА 12 И ПОВЕЧЕ ГОДИНИ)	
 **0,3 ml разредена ваксина**	• След разреждане флаконът съдържа 2,25 ml, от които могат да се изтеглят 6 дози по 0,3 ml. • Като използвате асептична техника, почистете запушалката на флакона с тампон за еднократна употреба, напоен с антисептичен разтвор. • Изтеглете 0,3 ml Comirnaty Трябва да се използват спринцовки и/или игли с малък мъртъв (неизползваем) обем, за да се изтеглят шест дози от един флакон. Комбинацията от спринцовка и игла с малък мъртъв обем трябва да има мъртъв обем не по-голям от 35 микролитра. Ако се използват стандартни спринцовки и игли, може да няма достатъчен обем за изтегляне на шест дози от един флакон. • Всяка доза трябва да съдържа 0,3 ml ваксина • Ако количеството на останалата във флакона ваксина не може да достави една цяла доза от 0,3 ml, изхвърлете флакона и излишния обем • Изхвърлете неизползваната ваксина в рамките на 6 часа след разреждане.

Изхвърляне
Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Листовка: информация за потребителя

Comirnaty 30 микрограма/доза инжекционна дисперсия
Възрастни и юноши, навършили 12 години
иРНК ваксина срещу COVID-19 (нуклеозидно модифицирана)
COVID-19 mRNA Vaccine (nucleoside modified)
тозинамеран (tozinameran)

▼Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да Ви бъде приложена тази ваксина, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.
- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Comirnaty и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Comirnaty
3. Как се прилага Comirnaty
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Comirnaty
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Comirnaty и за какво се използва

Comirnaty е ваксина, която се използва за предпазване от заболяване от COVID-19, причинено от SARS-CoV-2.

Comirnaty 30 микрограма/доза инжекционна дисперсия се прилага на възрастни и юноши, на възраст 12 и повече години.

Ваксината става причина имунната система (естествените защитни сили на организма) да произвежда антитела и кръвни клетки срещу вируса, като така осигурява защита срещу заболяване от COVID-19.

Тъй като Comirnaty не съдържа вируса, за да създаде имунитет, тя не може да причини заболяване от COVID-19.

2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Comirnaty

Comirnaty не трябва да се прилага
- ако сте алергични към активното вещество или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки
Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да Ви бъде приложена ваксината:

- ако някога сте имали тежка алергична реакция или проблеми с дишането след инжектиране на някаква друга ваксина или след като Ви е била приложена Comirnaty в миналото.
- ако Ви притеснява процесът на ваксиниране или някога сте припадали след поставяне на инжекция с игла.
- ако имате тежко заболяване или инфекция с висока температура. Обаче Вие можете да бъдете ваксинирани, ако имате леко повишена температура или лека инфекция на горните дихателни пътища, като настинка.
- ако имате проблем с кръвосъсирването, лесно получавате синини или използвате лекарство за предпазване от поява на кръвни съсиреци.
- ако имате отслабена имунна система поради заболяване, например инфекция с HIV, или прием на лекарство, като кортикостероид, което повлиява имунната Ви система.

Съществува повишен риск от миокардит (възпаление на сърдечния мускул) и перикардит (възпаление на външната обвивка на сърцето след ваксинация с Comirnaty (вж. точка 4). Тези заболявания могат да се развият до няколко дни след ваксинацията и предимно в рамките на 14 дни. Те са наблюдавани по-често след втората ваксинация и по-често при юноши и по-млади мъже. Рискът от миокардит и перикардит изглежда по-нисък при деца на възраст от 5 до 11 години в сравнение с тези на възраст от 12 до 17 години. След ваксинация трябва да бъдете бдителни за признаци на миокардит и перикардит, например задух, сърцебиене или болка в гърдите, и трябва незабавно да потърсите лекарска помощ, ако те настъпят.

Както всички ваксини, Comirnaty може да не защити напълно всички ваксинирани и не е известно колко дълго ще бъдете защитен(а).

Може да получите бустер доза Comirnaty. Ефикасността на Comirnaty, дори след бустер доза, може да е по-ниска при хора с отслабена имунна система. В тези случаи трябва да продължите да спазвате физическите предпазни мерки, за да помогнете за превенцията на COVID-19. Освен това близките Ви контактни лица трябва да бъдат ваксинирани, ако е подходящо. Обсъдете подходящите индивидуални препоръки с Вашия лекар.

Деца
Comirnaty 30 микрограма/доза инжекционна дисперсия не се препоръчва при деца на възраст под 12 години.

Предлага се педиатрична лекарствена форма за кърмачета и деца на възраст 6 месеца до 4 години. За подробна информация, моля вижте листовката на Comirnaty 3 микрограма/доза концентрат за инжекционна дисперсия.

Предлага се педиатрична лекарствена форма за деца на възраст 5 до 11 години (т.е. на възраст 5 до под 12 години). За подробна информация, моля вижте листовката на Comirnaty 10 микрограма/доза концентрат за инжекционна дисперсия.

Comirnaty не се препоръчва при кърмачета на възраст под 6 месеца.

Други лекарства и Comirnaty
Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако използвате, наскоро сте използвали или е възможно да използвате други лекарства, или наскоро Ви е приложена някаква друга ваксина.

Бременност и кърмене
Ако сте бременна или смятате, че може да сте бременна, кажете на Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт, преди да Ви бъде приложена тази ваксина.

Comirnaty може да се прилага по време на бременност. Големият обем от информация, получена от наблюдението на бременни жени, ваксинирани с Comirnaty през втория и третия триместър, не показва ваксинацията да има неблагоприятни ефекти върху бременността или новороденото. Макар че информацията за ефектите върху бременността или новороденото след

ваксинация през първия триместър е ограничена, не се наблюдава промяна по отношение на риска от спонтанен аборт.

Comirnaty може да се прилага в периода на кърмене.

Шофиране и работа с машини
Някои от ефектите на ваксината, упоменати в точка 4 (Възможни нежелани реакции) могат временно да повлияят способността Ви за шофиране или работа с машини. Изчакайте, докато тези ефекти отшумят, преди да шофирате или да работите с машини.

3. Как се прилага Comirnaty

Comirnaty се прилага като инжекция от 0,3 ml в мускул в горната част на ръката.

Ще Ви бъдат направени 2 инжекции.

Препоръчва се втората доза от същата ваксина да се приложи 3 седмици след първата доза, за да се завърши ваксинационният курс.

Ако сте с отслабена имунна система, трета доза Comirnaty може да получите най-малко 28 дни след втората доза.

Бустер доза Comirnaty може да се приложи най-малко 3 месеца след последната доза ваксина срещу COVID-19 на лица на възраст 12 и повече години.

Моля, попитайте Вашия медицински специалист, който ще поставя ваксината, дали отговаряте на условията и кога е подходящото време за бустер дозата.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на Comirnaty, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички ваксини, Comirnaty може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Много чести нежелани реакции: могат да засегнат повече от 1 на 10 души
- на мястото на инжектиране: болка, оток
- умора
- главоболие
- болка в мускулите
- втрисане
- болка в ставите
- диария
- повишена температура

Някои от тези нежелани реакции са малко по-чести при юноши на 12 до 15 години, отколкото при възрастни.

Чести нежелани реакции: могат да засегнат до 1 на 10 души
- зачервяване на мястото на инжектиране
- гадене
- повръщане

Нечести нежелани реакции: могат да засегнат до 1 на 100 души
- уголемени лимфни възли (наблюдава се по-често след бустер дозата)
- неразположение
- болка в ръката
- безсъние
- сърбеж на мястото на инжектиране
- алергични реакции като обрив или сърбеж
- усещане за слабост или липса на енергия/сънливост
- намален апетит
- прекомерно изпотяване
- нощни изпотявания

Редки нежелани реакции: могат да засегнат до 1 на 1 000 души
- временно едностранно увисване на лицето
- алергични реакции като уртикария или подуване на лицето

Много редки нежелани реакции: може да засегнат до 1 на 10 000 души
- възпаление на сърдечния мускул (миокардит) или възпаление на външната обвивка на сърцето (перикардит), което може да доведе до задух, сърцебиене или болка в гърдите

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
- тежка алергична реакция
- обширен оток на ваксинирания крайник
- оток на лицето (подуване на лицето може да се появи при пациенти с дермален филър)
- кожна реакция, под формата на червени петна или обрив по кожата, който може да изглежда като „мишена“ или „биволско око“ с тъмно червен център, около който има по-светли червени кръгове (еритема мултиформе)
- необичайно усещане по кожата, като изтръпване или мравучкане (парестезия)
- намаляване на усещанията или чувствителността, особено на кожата (хипестезия)

Съобщаване на нежелани реакции
Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V, и да включите партидния номер, ако е наличен. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Comirnaty

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Следващата информация относно съхранението, срока на годност и работата е предназначена за медицински специалисти.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява във фризер при -90°C до -60°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Ваксината се получава замразена при -90°C до -60°C. След получаване замразената ваксина може да се съхранява или при -90°C до -60°C, или при 2ºC до 8ºC.

Когато се съхраняват замразени при -90°C до -60°C, опаковките с 10 флакона ваксина могат да се размразят при 2°C до 8°C за 6 часа, а единични флакони могат да размразят при стайна температура (до 30°C) за 30 минути.

След като веднъж е изваден от фризера, неотвореният флакон може да се съхранява и транспортира в хладилник при 2°C до 8°C до 10 седмици, без да се превишава отпечатаният срок на годност (Годен до:). Върху картонената опаковка трябва да се отбележи новата дата, до която трябва да се изхвърли след съхранение при 2°C до 8°C. След като веднъж е размразена, ваксината не може да се замразява повторно.

Преди употреба неотворените флакони могат да се съхраняват до 12 часа при температура между 8°C и 30°C.

С размразените флакони може да се работи в условия на стайна светлина.

След първото пробиване на запушалката на флакона, съхранявайте ваксината при 2°C до 30°C и я използвайте в рамките на 12 часа, което включва до 6 часа време за транспортиране. Изхвърлете неизползваната ваксина.

Не използвайте тази ваксина, ако забележите видими частици или промяна в цвета.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Comirnaty

- Активно вещество: иРНК ваксина срещу COVID-19, наречена тозинамеран. Флаконът съдържа 6 дози по 0,3 ml, всяка с 30 микрограма тозинамеран.
- Други съставки:
  - ((4-хидроксибутил)азанедиил)бис(хексан-6,1-диил)бис(2-хексилдеканоат) (ALC-0315)
  - 2-[(полиетиленгликол)-2000]-N,N-дитетрадецилацетамид (ALC-0159)
  - 1,2-дистеароил-sn-глицеро-3-фосфохолин (DSPC)
  - холестерол
  - трометамол
  - трометамолов хидрохлорид
  - захароза
  - вода за инжекции

Как изглежда Comirnaty и какво съдържа опаковката

Ваксината е бяла до почти бяла дисперсия (pH: 6,9 – 7,9), доставяна в многодозов флакон с 6 дози – прозрачен флакон (стъкло тип I) 2 ml, с гумена запушалка и с алуминиева обкатка и отчупващо се сиво пластмасово капаче.

Видове опаковки: 10 флакона или 195 флакона

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Германия

тел.: +49 6131 9084-0
факс: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

Производители
BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 - 19
55116 Mainz
Германия

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
2870 Puurs
Белгия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

България
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон
България
Тел: +359 2 970 4333

Česká republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420 283 004 111

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Deutschland
BioNTech Manufacturing GmbH
Tel: +49 6131 90840

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα
Pfizer Ελλάς A.E.
Τηλ.: +30 210 6785 800

España
Pfizer, S.L.
Tel: +34914909900

France
Pfizer
Tél +33 1 58 07 34 40

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +370 52 51 4000

Magyarország
Pfizer Kft
Tel: +36 1 488 3700

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 526 100

Nederland
Pfizer BV
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

România
Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Hrvatska
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland
Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0)1304 616161

Ísland
Icepharma hf
Simi: +354 540 8000

Italia
Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος
Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22 817690

Latvija
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel.: +371 670 35 775

Slovenija
Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel.: +386 (0) 1 52 11 400

Slovenská republika
Pfizer Luxembourg SARL,
organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland
Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige
Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom (Northern Ireland)
Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Дата на последно преразглеждане на листовката

Сканирайте кода с мобилно устройство, за да получите листовката на различни езици.

URL: www.comirnatyglobal.com

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата http://www.ema.europa.eu.

Тази листовка е налична на всички езици на ЕС/ЕИП на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Прилагайте Comirnaty интрамускулно като първичен курс от 2 дози (0,3 ml всяка) през интервал от 3 седмици.

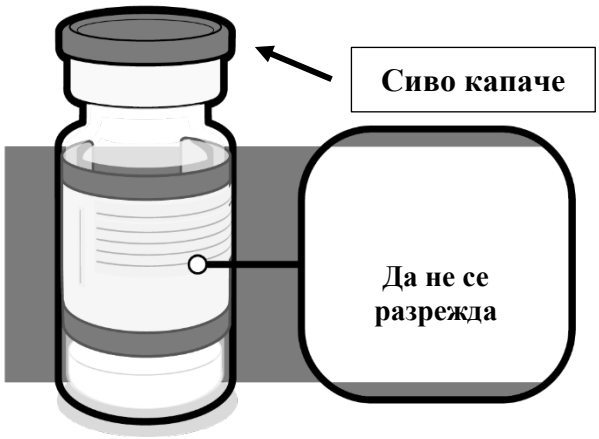
На лица със силно отслабена имунна система трета доза може да се приложи най-малко 28 дни след втората доза.

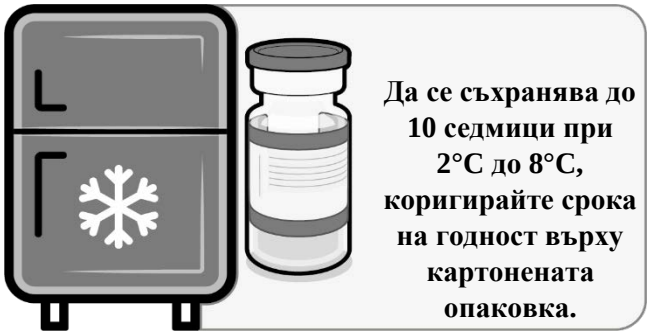
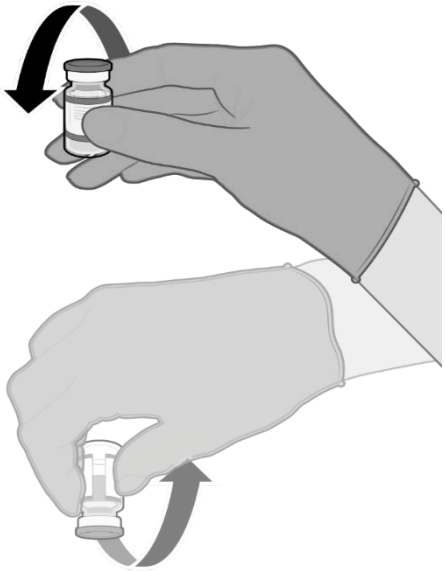
Бустер доза Comirnaty (0,3 ml) може да се приложи най-малко 3 месеца след последната доза ваксина срещу COVID-19 на лица на възраст 12 и повече години.

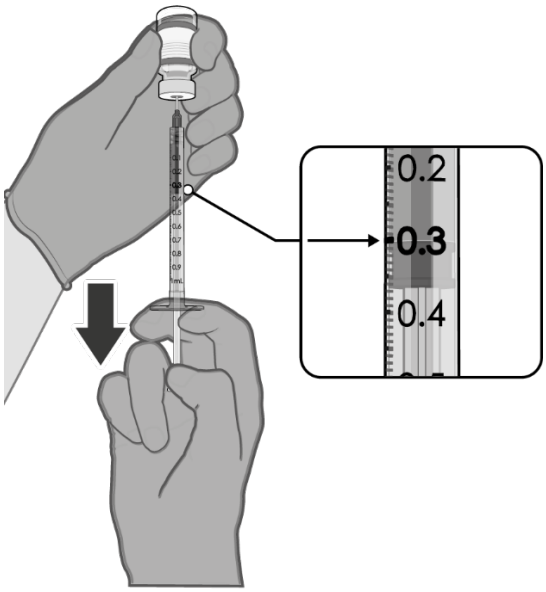
Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Указания за работа
Comirnaty трябва да се приготви от медицински специалист, като се използва асептична техника, за да се гарантира стерилността на приготвената дисперсия.

ПРОВЕРКА НА ФЛАКОНА COMIRNATY 30 МИКРОГРАМА/ДОЗА ИНЖЕКЦИОННА ДИСПЕРСИЯ (ЛИЦА НА 12 И ПОВЕЧЕ ГОДИНИ)	
	• Проверете дали флаконът е със сиво пластмасово капаче и сив контур, ограждащ етикета, и дали името на продукта е Comirnaty 30 микрограма/доза инжекционна дисперсия. • Ако флаконът е със сиво пластмасово капаче и сив контур, ограждащ етикета, и името на продукта е Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 микрограма)/доза инжекционна дисперсия или Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 микрограма)/доза инжекционна дисперсия, моля, направете справка с кратката характеристика на продукта за тази форма. • Ако флаконът е с лилаво пластмасово капаче, моля, направете справка с кратката характеристика на продукта за Comirnaty 30 микрограма/доза концентрат за инжекционна дисперсия. • Ако флаконът е с оранжево пластмасово капаче, моля, направете справка с кратката характеристика на продукта за Comirnaty 10 микрограма/доза концентрат за инжекционна дисперсия или Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 микрограма)/доза концентрат за инжекционна дисперсия. • Ако флаконът е с кафяво-червеникаво пластмасово капаче, моля, направете справка с кратката характеристика на продукта за Comirnaty 3 микрограма/доза концентрат за инжекционна дисперсия.

ПРЕДИ УПОТРЕБА НА COMIRNATY 30 МИКРОГРАМА/ДОЗА ИНЖЕКЦИОННА ДИСПЕРСИЯ (ЛИЦА НА 12 И ПОВЕЧЕ ГОДИНИ)	
	• Ако многодозовият флакон се съхранява замразен, той трябва да се размрази преди употреба. Замразените флакони трябва да се пренесат в среда с температура 2°C до 8°C, за да се размразят; размразяването на една опаковка с 10 флакона може да отнеме 6 часа. Уверете се, че флаконите са напълно размразени преди употреба. • След преместване на флаконите за съхранение при 2°C до 8°C, коригирайте срока на годност върху картонената опаковка. • Неотворените флакони могат да се съхраняват до 10 седмици при 2°C до 8°C, без да се превишава отпечатаният срок на годност (Годен до:). • Възможен е друг вариант, при който единични замразени флакони може да се размразят за 30 минути при температура до 30°C. • Преди употреба неотвореният флакон може да се съхранява до 12 часа при температура до 30°C. С размразените флакони може да се работи в условия на стайна светлина.
 **Внимателно 10 пъти**	• Внимателно размесете, като обърнете флаконите 10 пъти. Не разклащайте. • Преди размесване размразената дисперсия може да съдържа бели до почти бели непрозрачни аморфни частици. • След размесване ваксината трябва да представлява бяла до почти бяла дисперсия без видими частици. Не използвайте ваксината при наличие на частици или промяна в цвета.

ПРИГОТВЯНЕ НА ИНДИВИДУАЛНИ ДОЗИ 0,3 ml COMIRNATY 30 МИКРОГРАМА/ДОЗА ИНЖЕКЦИОННА ДИСПЕРСИЯ (ЛИЦА НА 12 И ПОВЕЧЕ ГОДИНИ)	
 **0,3 ml ваксина**	• Като използвате асептична техника, почистете запушалката на флакона с тампон за еднократна употреба, напоен с антисептичен разтвор. • Изтеглете 0,3 ml Comirnaty Трябва да се използват спринцовки и/или игли с малък мъртъв (неизползваем) обем, за да се изтеглят 6 дози от един флакон. Комбинацията от спринцовка и игла с малък мъртъв обем трябва да има мъртъв обем не по-голям от 35 микролитра. Ако се използват стандартни спринцовки и игли, може да няма достатъчен обем за изтегляне на шест дози от един флакон. • Всяка доза трябва да съдържа 0,3 ml ваксина • Ако количеството на останалата във флакона ваксина не може да достави една цяла доза от 0,3 ml, изхвърлете флакона и излишния обем • Запишете съответните дата/час върху флакона. Изхвърлете неизползваната ваксина 12 часа след първото пробиване на запушалката на флакона.

Изхвърляне
Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Листовка: информация за потребителя

Comirnaty 10 микрограма/доза концентрат за инжекционна дисперсия
Деца на 5 до 11 години
иРНК ваксина срещу COVID-19 (нуклеозидно модифицирана)
COVID-19 mRNA Vaccine (nucleoside modified)
тозинамеран (tozinameran)

▼Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която Вашето дете е получило. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да Ви бъде приложена тази ваксина, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.
- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Ако Вашето дете получи някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Comirnaty и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди Comirnaty да бъде приложен на Вашето дете
3. Как се прилага Comirnaty
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Comirnaty
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Comirnaty и за какво се използва

Comirnaty е ваксина, която се използва за предпазване от заболяване от COVID-19, причинено от SARS-CoV-2.

Comirnaty 10 микрограма/доза концентрат за инжекционна дисперсия се прилага на деца на възраст от 5 до 11 години.

Ваксината става причина имунната система (естествените защитни сили на организма) да произвежда антитела и кръвни клетки срещу вируса, като така осигурява защита срещу заболяване от COVID-19.

Тъй като Comirnaty не съдържа вируса, за да създаде имунитет, той не може да причини заболяване от COVID-19 на Вашето дете.

2. Какво трябва да знаете, преди Comirnaty да бъде приложен на Вашето дете

Comirnaty не трябва да се прилага
- ако Вашето дете е алергично към активното вещество или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки
Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди ваксината да бъде приложена на Вашето дете:
- ако има тежка алергична реакция или проблеми с дишането след инжектиране на някаква

друга ваксина или след като му е била приложена Comirnaty в миналото.

- ако го притеснява процесът на ваксиниране или някога е припадало след поставяне на инжекция с игла.
- ако има тежко заболяване или инфекция с висока температура. Обаче Вашето дете може да бъде ваксинирано, ако има леко повишена температура или лека инфекция на горните дихателни пътища, като настинка.
- ако има проблем с кръвосъсирването, лесно получава синини или използва лекарство за предпазване от поява на кръвни съсиреци.
- ако има отслабена имунна система поради заболяване, например инфекция с HIV, или прием на лекарство, като кортикостероид, което повлиява имунната система.

Съществува повишен риск от миокардит (възпаление на сърдечния мускул) и перикардит (възпаление на външната обвивка на сърцето след ваксинация с Comirnaty (вж. точка 4). Тези заболявания могат да се развият до няколко дни след ваксинацията и предимно в рамките на 14 дни. Те са наблюдавани по-често след втората ваксинация и по-често при юноши и по-млади мъже. Рискът от миокардит и перикардит изглежда по-нисък при деца на възраст от 5 до 11 години в сравнение с тези на възраст от 12 до 17 години. След ваксинация трябва да бъдете бдителни за признаци на миокардит и перикардит, например задух, сърцебиене или болка в гърдите, и трябва незабавно да потърсите лекарска помощ, ако те настъпят.

Както всички ваксини, Comirnaty може да не защити напълно всички ваксинирани и не е известно колко дълго ще бъдете защитен(а).

Вашето дете може да получи трета доза Comirnaty. Ефикасността на Comirnaty, дори след трета доза, може да е по-ниска при хора с отслабена имунна система. В тези случаи трябва да продължите да спазвате физическите предпазни мерки, за да помогнете за превенцията на COVID-19. Освен това близките Ви контактни лица трябва да бъдат ваксинирани, ако е подходящо. Обсъдете подходящите индивидуални препоръки с Вашия лекар.

Деца
Предлага се педиатрична лекарствена форма за кърмачета и деца на възраст 6 месеца до 4 години. За подробна информация, моля вижте листовката на Comirnaty 3 микрограма/доза концентрат за инжекционна дисперсия.

Comirnaty не се препоръчва при кърмачета на възраст под 6 месеца.

Други лекарства и Comirnaty
Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако Вашето дете използва, наскоро е използвало или е възможно да използва други лекарства, или наскоро му е приложена някаква друга ваксина.

Бременност и кърмене
Ако Вашето дете е бременно, кажете на Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт, преди да му бъде приложена тази ваксина.

Comirnaty може да се прилага по време на бременност. Големият обем от информация, получена от наблюдението на бременни жени, ваксинирани с Comirnaty през втория и третия триместър, не показва ваксинацията да има неблагоприятни ефекти върху бременността или новороденото. Макар че информацията за ефектите върху бременността или новороденото след ваксинация през първия триместър е ограничена, не се наблюдава промяна по отношение на риска от спонтанен аборт.

Comirnaty може да се прилага в периода на кърмене.

Шофиране и работа с машини
Някои от ефектите на ваксината, упоменати в точка 4 (Възможни нежелани реакции) могат временно да повлияят способността за работа с машини или предприемане на дейности като

каране на велосипед. Изчакайте, докато тези ефекти отшумят, преди възобновяване на дейностите, които изискват пълно внимание.

3. Как се прилага Comirnaty

Comirnaty се прилага след разреждане като инжекция от 0,2 ml в мускул в горната част на ръката.

На вашето дете ще бъдат направени 2 инжекции.

Препоръчва се втората доза от същата ваксина да се приложи 3 седмици след първата доза, за да се завърши ваксинационният курс.

Ако Вашето дете е с отслабена имунна система, трета доза Comirnaty може да получи най-малко 28 дни след втората доза.

Ако едно дете навърши 12 години в интервала между приложението на дозите от курса на първична ваксинация, това дете трябва да завърши серията на същото дозово ниво от 10 микрограма.

Бустер доза Comirnaty може да се прилага най-малко 6 месеца след курса на първична ваксинация при деца на възраст от 5 до 11 години.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на Comirnaty, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички ваксини, Comirnaty може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Много чести нежелани реакции: могат да засегнат повече от 1 на 10 души
- на мястото на инжектиране: болка, оток
- умора
- главоболие
- болка в мускулите
- втрисане
- болка в ставите
- диария
- повишена температура

Чести нежелани реакции: могат да засегнат до 1 на 10 души
- гадене
- повръщане
- зачервяване на мястото на инжектиране („много чести“ при възраст 5 до 11 години)

Нечести нежелани реакции: могат да засегнат до 1 на 100 души
- уголемени лимфни възли (наблюдава се по-често след бустер дозата)
- неразположение
- болка в ръката
- безсъние
- сърбеж на мястото на инжектиране
- алергични реакции като обрив или сърбеж
- усещане за слабост или липса на енергия/сънливост

- намален апетит
- прекомерно изпотяване
- нощни изпотявания

Редки нежелани реакции: могат да засегнат до 1 на 1 000 души
- временно едностранно увисване на лицето
- алергични реакции като уртикария или подуване на лицето

Много редки нежелани реакции: може да засегнат до 1 на 10 000 души
- възпаление на сърдечния мускул (миокардит) или възпаление на външната обвивка на сърцето (перикардит), което може да доведе до задух, сърцебиене или болка в гърдите

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
- тежка алергична реакция
- обширен оток на ваксинирания крайник
- оток на лицето (подуване на лицето може да се появи при пациенти с дермален филър)
- кожна реакция, под формата на червени петна или обрив по кожата, който може да изглежда като „мишена“ или „биволско око“ с тъмно червен център, около който има по-светли червени кръгове (еритема мултиформе)
- необичайно усещане по кожата, като изтръпване или мравучкане (парестезия)
- намаляване на усещанията или чувствителността, особено на кожата (хипестезия)

Съобщаване на нежелани реакции
Ако Вашето дете получи някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V, и да включите партидния номер, ако е наличен. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Comirnaty

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Следващата информация относно съхранението, срока на годност и работата е предназначена за медицински специалисти.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява във фризер при -90°C до -60°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Ваксината се получава замразена при -90°C до -60°C. След получаване замразената ваксина може да се съхранява или при -90°C до -60°C, или при 2°C до 8°C.

Когато се съхраняват замразени при -90°C до -60°C, опаковките с 10 флакона ваксина могат да се размразят при 2°C до 8°C за 4 часа, а единични флакони могат да се размразят при стайна температура (до 30°C) за 30 минути.

След като веднъж е изваден от фризера, неотвореният флакон може да се съхранява и транспортира в хладилник при 2°C до 8°C до 10 седмици, без да се превишава отпечатаният срок на годност (Годен до:). Върху картонената опаковка трябва да се отбележи новата дата, до

която трябва да се изхвърли след съхранение при 2°C до 8°C. След като веднъж е размразена, ваксина не може да се замразява повторно.

Преди употреба неотворените флакони могат да се съхраняват до 12 часа при температура между 8°C и 30°C.

С размразените флакони може да се работи в условия на стайна светлина.

След разреждане, съхранявайте ваксината при 2°C до 30°C и я използвайте в рамките на 12 часа, което включва до 6 часа време за транспортиране. Изхвърлете неизползваната ваксина.

Не използвайте тази ваксина, ако забележите видими частици в разредената дисперсия или промяна в цвета.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Comirnaty

- Активно вещество: иРНК ваксина срещу COVID-19, наречена тозинамеран. След разреждане флаконът съдържа 10 дози по 0,2 ml, всяка с 10 микрограма тозинамеран.
- Други съставки:
  - ((4-хидроксибутил)азанедиил)бис(хексан-6,1-диил)бис(2-хексилдеканоат) (ALC-0315)
  - 2-[(полиетиленгликол)-2000]-N,N-дитетрадецилацетамид (ALC-0159)
  - 1,2-дистеароил-sn-глицеро-3-фосфохолин (DSPC)
  - холестерол
  - трометамол
  - трометамолов хидрохлорид
  - захароза
  - вода за инжекции

Как изглежда Comirnaty и какво съдържа опаковката

Ваксината е бяла до почти бяла дисперсия (pH: 6,9 – 7,9), доставяна в многодозов флакон с 10 дози – прозрачен флакон (стъкло тип I) 2 ml, с гумена запушалка и с алуминиева обкатка и отчупващо се оранжево пластмасово капаче.

Видове опаковки: 10 флакона или 195 флакона

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Германия
тел.: +49 6131 9084-0
факс: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

Производители

BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 - 19

55116 Mainz
Германия

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
2870 Puurs
Белгия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

България
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон
България
Тел: +359 2 970 4333

Česká republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420 283 004 111

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Deutschland
BioNTech Manufacturing GmbH
Tel: +49 6131 90840

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα
Pfizer Ελλάς A.E.
Τηλ.: +30 210 6785 800

España
Pfizer, S.L.
Tel: +34914909900

France
Pfizer
Tél +33 1 58 07 34 40

Hrvatska
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +370 52 51 4000

Magyarország
Pfizer Kft
Tel: +36 1 488 3700

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 526 100

Nederland
Pfizer BV
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

România
Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija
Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel.: +386 (0) 1 52 11 400

Ireland
Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0)1304 616161

Ísland
Icepharma hf
Simi: +354 540 8000

Italia
Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος
Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22 817690

Latvija
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel.: +371 670 35 775

Slovenská republika
Pfizer Luxembourg SARL,
organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland
Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige
Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom (Northern Ireland)
Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Дата на последно преразглеждане на листовката

Сканирайте кода с мобилно устройство, за да получите листовката на различни езици.

URL: www.comirnatyglobal.com

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата http://www.ema.europa.eu.

Тази листовка е налична на всички езици на ЕС/ЕИП на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Прилагайте Comirnaty интрамускулно след разреждане като курс от 2 дози (0,2 ml всяка) през интервал от 3 седмици.

Бустер доза Comirnaty може да се прилага най-малко 6 месеца след курса на първична ваксинация при деца на възраст от 5 до 11 години.

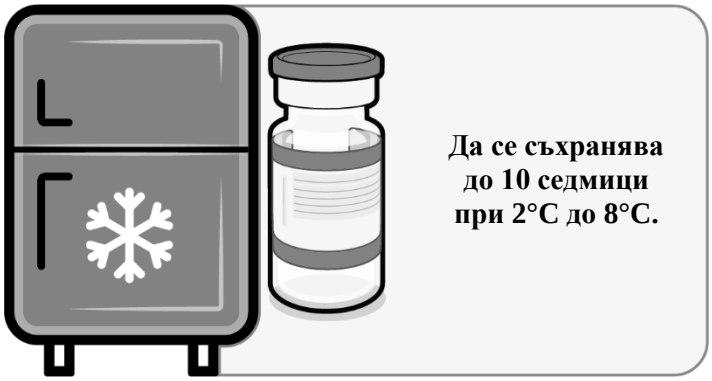
На лица със силно отслабена имунна система трета доза може да се приложи най-малко 28 дни след втората доза.

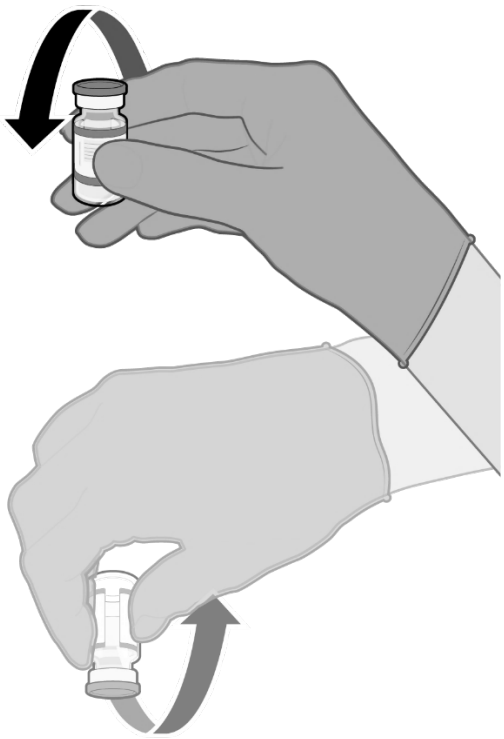
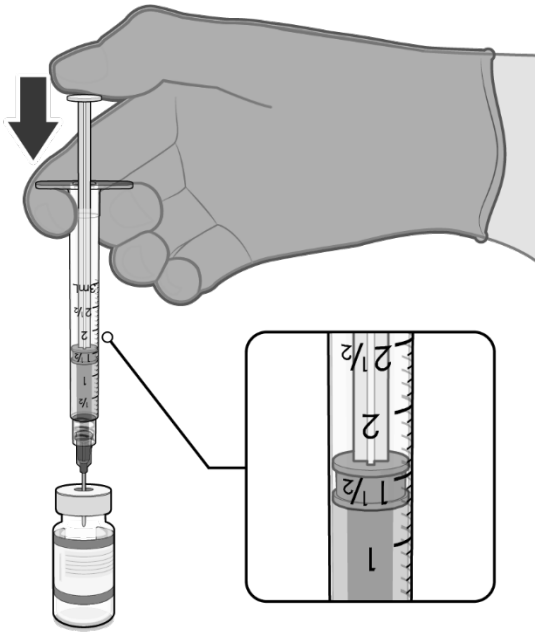
Проследимост

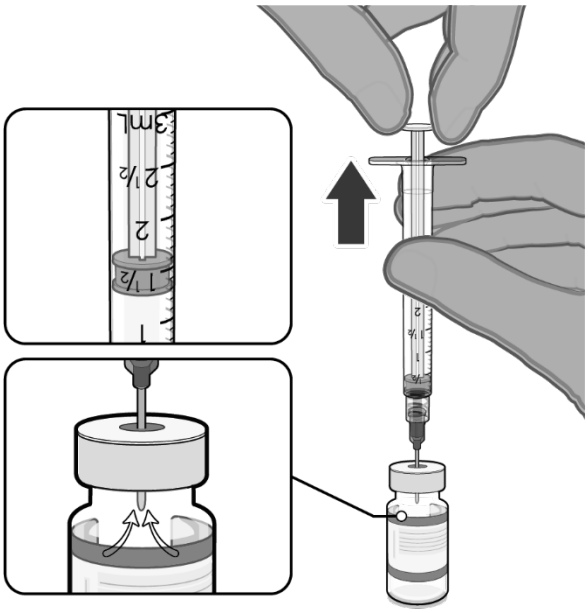
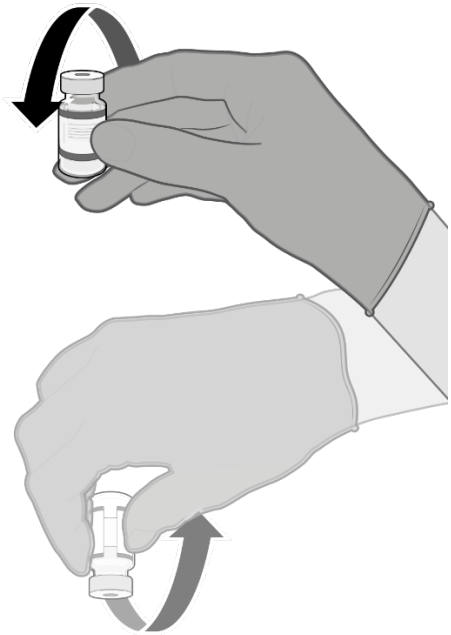
За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

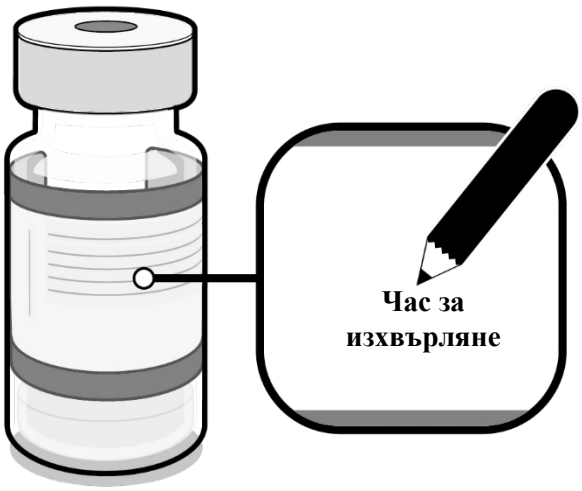
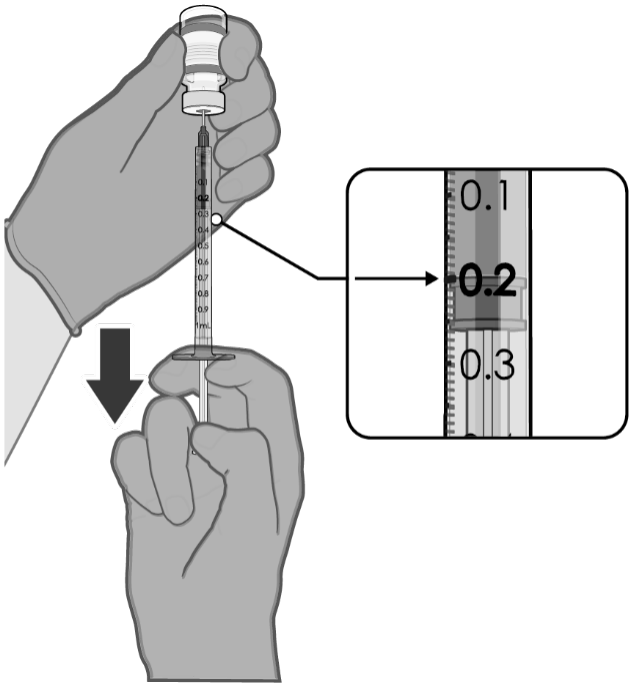
Указания за работа
Comirnaty 10 микрограма/доза трябва да се приготви от медицински специалист, като се използва асептична техника, за да се гарантира стерилността на приготвената дисперсия.

ПРОВЕРКА НА ФЛАКОНА COMIRNATY 10 МИКРОГРАМА/ДОЗА КОНЦЕНТРАТ ЗА ИНЖЕКЦИОННА ДИСПЕРСИЯ (ДЕЦА НА 5 ДО 11 ГОДИНИ)	
 10 µg	• Проверете дали флаконът е с оранжево пластмасово капаче и оранжев контур, ограждащ етикета, и дали името на продукта е Comirnaty 10 микрограма/доза концентрат за инжекционна дисперсия. • Ако флаконът е с оранжево пластмасово капаче и оранжев контур и името на продукта е Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 микрограма)/доза концентрат за инжекционна дисперсия, моля, направете справка с кратката характеристика на продукта за тази форма. • Ако флаконът е с лилаво пластмасово капаче, моля, направете справка с кратката характеристика на продукта за Comirnaty 30 микрограма/доза концентрат за инжекционна дисперсия. • Ако флаконът е със сиво пластмасово капаче, моля, направете справка с кратката характеристика на продукта за Comirnaty 30 микрограма/доза инжекционна дисперсия, Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 микрограма)/доза инжекционна дисперсия или Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 микрограма)/доза инжекционна дисперсия. • Ако флаконът е с кафяво-червеникаво пластмасово капаче, моля, направете справка с кратката характеристика на продукта за Comirnaty 3 микрограма/доза концентрат за инжекционна дисперсия.

ПРЕДИ УПОТРЕБА НА COMIRNATY 10 МИКРОГРАМА/ДОЗА КОНЦЕНТРАТ ЗА ИНЖЕКЦИОННА ДИСПЕРСИЯ (ДЕЦА НА 5 ДО 11 ГОДИНИ)	
	• Ако многодозовият флакон се съхранява замразен, той трябва да се размрази преди употреба. Замразените флакони трябва да се пренесат в среда с температура 2°C до 8°C, за да се размразят; размразяването на една опаковка с 10 флакона може да отнеме 4 часа. Уверете се, че флаконите са напълно размразени преди употреба. • След преместване на флаконите за съхранение при 2°C до 8°C, коригирайте срока на годност върху картонената опаковка. • Неотворените флакони могат да се съхраняват до 10 седмици при 2°C до 8°C, без да се превишава отпечатаният срок на годност (Годен до:). • Възможен е също друг вариант, при който единични замразени флакони може да се размразят за 30 минути при температура до 30°C. • Преди употреба неотвореният флакон може да се съхранява до 12 часа при температура до 30°C. С размразените флакони може да се работи в условия на стайна светлина.

СМЕСВАНЕ ПРЕДИ РАЗРЕЖДАНЕ НА COMIRNATY 10 МИКРОГРАМА/ДОЗА КОНЦЕНТРАТ ЗА ИНЖЕКЦИОННА ДИСПЕРСИЯ (ДЕЦА НА 5 ДО 11 ГОДИНИ)	
 **Внимателно 10 пъти**	• Оставете размразеният флакон да достигне стайна температура и внимателно го обърнете 10 пъти преди разреждане. Не разклащайте. • Преди разреждане размразената дисперсия може да съдържа бели до почти бели непрозрачни аморфни частици.
РАЗРЕЖДАНЕ НА COMIRNATY 10 МИКРОГРАМА/ДОЗА КОНЦЕНТРАТ ЗА ИНЖЕКЦИОННА ДИСПЕРСИЯ (ДЕЦА НА 5 ДО 11 ГОДИНИ)	
 **1,3 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор**	• Размразената ваксина трябва да се разреди в нейния оригинален флакон с 1,3 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор, като се използва игла 21 G, или по-тънка, и асептична техника.

 **Изтеглете буталото до 1,3 ml, за да отстраните въздуха от флакона.**	• Изравнете налягането във флакона преди да извадите иглата от него, като изтеглите 1,3 ml въздух в изпразнената спринцовка на разредителя.
 **Внимателно 10 пъти**	• Внимателно обърнете разредената дисперсия 10 пъти. Не разклащайте. • Разредената ваксина трябва да представлява бяла до почти бяла дисперсия без видими частици. Не използвайте разредената ваксина при наличие на частици или промяна в цвета.

 **Запишете съответните дата и час.** **Да се използва в рамките на 12 часа след разреждане.**	• На разредените флакони трябва да бъдат отбелязани съответните дата и час. • След разреждане, съхранявайте при 2°C до 30°C и използвайте в рамките на 12 часа. • Не замразявайте или разклащайте разредената дисперсия. Ако е била поставена в хладилник, оставете разредената дисперсия да достигне стайна температура преди употреба.
ПРИГОТВЯНЕ НА ИНДИВИДУАЛНИ ДОЗИ 0,2 ml COMIRNATY 10 МИКРОГРАМА/ДОЗА КОНЦЕНТРАТ ЗА ИНЖЕКЦИОННА ДИСПЕРСИЯ (ДЕЦА НА 5 ДО 11 ГОДИНИ)	
 **0,2 ml разредена ваксина**	• След разреждане флаконът съдържа 2,6 ml, от които могат да се изтеглят 10 дози по 0,2 ml. • Като използвате асептична техника, почистете запушалката на флакона с тампон за еднократна употреба, напоен с антисептичен разтвор. • Изтеглете 0,2 ml Comirnaty за деца на възраст 5 до 11 години. Трябва да се използват спринцовки и/или игли с малък мъртъв (неизползваем) обем, за да се изтеглят 10 дози от един флакон. Комбинацията от спринцовка и игла с малък мъртъв обем трябва да има мъртъв обем не по-голям от 35 микролитра. Ако се използват стандартни спринцовки и игли, може да няма достатъчен обем за изтегляне на десет дози от един флакон. • Всяка доза трябва да съдържа 0,2 ml ваксина • Ако количеството на останалата във флакона ваксина не може да достави една цяла доза от 0,2 ml, изхвърлете флакона и излишния обем • Изхвърлете неизползваната ваксина в рамките на 12 часа след разреждане.

Изхвърляне
Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Листовка: информация за потребителя

Comirnaty 3 микрограма/доза концентрат за инжекционна дисперсия
Кърмачета и деца на 6 месеца до 4 години
иРНК ваксина срещу COVID-19 (нуклеозидно модифицирана)
COVID-19 mRNA Vaccine (nucleoside modified)
тозинамеран (tozinameran)

▼Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която Вашето дете е получило. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да Ви бъде приложена тази ваксина, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.
- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Ако Вашето дете получи някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Comirnaty и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди Comirnaty да бъде приложен на Вашето дете
3. Как се прилага Comirnaty
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Comirnaty
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Comirnaty и за какво се използва

Comirnaty е ваксина, която се използва за предпазване от заболяване от COVID-19, причинено от SARS-CoV-2.

Comirnaty 3 микрограма/доза концентрат за инжекционна дисперсия се прилага на кърмачета и деца на възраст от 6 месеца до 4 години.

Ваксината става причина имунната система (естествените защитни сили на организма) да произвежда антитела и кръвни клетки срещу вируса, като така осигурява защита срещу заболяване от COVID-19.

Тъй като Comirnaty не съдържа вируса, за да създаде имунитет, той не може да причини заболяване от COVID-19 на Вашето дете.

2. Какво трябва да знаете, преди Comirnaty да бъде приложен на Вашето дете

Comirnaty не трябва да се прилага
- ако Вашето дете е алергично към активното вещество или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки
Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди ваксината да бъде приложена на Вашето дете:

- ако има тежка алергична реакция или проблеми с дишането след инжектиране на някаква друга ваксина или след като му е била приложена Comirnaty в миналото.
- ако го притеснява процесът на ваксиниране или някога е припадало след поставяне на инжекция с игла.
- ако има тежко заболяване или инфекция с висока температура. Обаче Вашето дете може да бъде ваксинирано, ако има леко повишена температура или лека инфекция на горните дихателни пътища, като настинка.
- ако има проблем с кръвосъсирването, лесно получава синини или използва лекарство за предпазване от поява на кръвни съсиреци.
- ако има отслабена имунна система поради заболяване, например инфекция с HIV, или прием на лекарство, като кортикостероид, което повлиява имунната система.

Съществува повишен риск от миокардит (възпаление на сърдечния мускул) и перикардит (възпаление на външната обвивка на сърцето след ваксинация с Comirnaty (вж. точка 4). Тези заболявания могат да се развият до няколко дни след ваксинацията и предимно в рамките на 14 дни. Те са наблюдавани по-често след втората ваксинация и по-често при юноши и по-млади мъже. Рискът от миокардит и перикардит изглежда по-нисък при деца на възраст от 5 до 11 години в сравнение с тези на възраст от 12 до 17 години. След ваксинация трябва да бъдете бдителни за признаци на миокардит и перикардит, например задух, сърцебиене или болка в гърдите, и трябва незабавно да потърсите лекарска помощ, ако те настъпят.

Както всички ваксини, Comirnaty може да не защити напълно всички ваксинирани и не е известно колко дълго ще бъдете защитен(а).

Ефикасността на Comirnaty, дори след трета доза, може да е по-ниска при хора с отслабена имунна система. В тези случаи трябва да продължите да спазвате физическите предпазни мерки, за да помогнете за превенцията на COVID-19. Освен това близките Ви контактни лица трябва да бъдат ваксинирани, ако е подходящо. Обсъдете подходящите индивидуални препоръки с Вашия лекар.

Деца
Comirnaty 3 микрограма/доза концентрат за инжекционна дисперсия не се препоръчва при деца на възраст 5 години до 11 години. Предлага се педиатрична лекарствена форма за кърмачета и деца на 5 години до 11 години. За подробна информация, моля вижте листовката на Comirnaty 10 микрограма/доза концентрат за инжекционна дисперсия.

Comirnaty не се препоръчва при кърмачета на възраст под 6 месеца.

Други лекарства и Comirnaty
Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако Вашето дете използва, наскоро е използвало или е възможно да използва други лекарства, или наскоро му е приложена някаква друга ваксина.

Бременност и кърмене
Comirnaty 3 микрограма/доза концентрат за инжекционна дисперсия не е предназначена за лица на възраст над 5 години.

За подробна информация относно употребата при лица на възраст над 5 години, моля, направете справка с листовката на Comirnaty 30 микрограма/доза концентрат за инжекционна дисперсия, Comirnaty 30 микрограма/доза инжекционна дисперсия или Comirnaty 10 микрограма/доза концентрат за инжекционна дисперсия.

Шофиране и работа с машини
Някои от ефектите на ваксината, упоменати в точка 4 (Възможни нежелани реакции) могат временно да повлияят способността за работа с машини или предприемане на дейности като каране на велосипед. Изчакайте, докато тези ефекти отшумят, преди възобновяване на дейностите, които изискват пълно внимание.

3. Как се прилага Comirnaty

Comirnaty се прилага след разреждане като инжекция от 0,2 ml в мускул на бедрото при кърмачета на възраст от 6 до по-малко от 12 месеца. При кърмачета и деца на възраст 1 година или по-големи Comirnaty се прилага след разреждане като инжекця от 0,2 ml в мускул на бедрото или в мускул в горната част на ръката.

На вашето дете ще бъдат направени 3 инжекции.

Препоръчва се втората доза от същата ваксина да се приложи 3 седмици след първата доза, последвано от трета доза най-малко 8 седмици след втората доза, за да се завърши ваксинационният курс.

Ако едно дете навърши 5 години в интервала между приложението на дозите от ваксинационния курс, това дете трябва да завърши серията на същото дозово ниво от 3 микрограма.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на Comirnaty, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички ваксини, Comirnaty може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Много чести нежелани реакции: могат да засегнат повече от 1 на 10 души
- раздразнителност (6 месеца до < 2 години)
- на мястото на инжектиране: болка/зачервяване, оток
- умора
- главоболие
- сънливост (6 месеца до <2 години)
- болка в мускулите
- втрисане
- болка в ставите
- диария
- повишена температура

Чести нежелани реакции: могат да засегнат до 1 на 10 души
- гадене
- повръщане
- зачервяване на мястото на инжектиране („много чести“ при възраст 5 до 11 години)

Нечести нежелани реакции: могат да засегнат до 1 на 100 души
- уголемени лимфни възли (наблюдава се по-често след бустер дозата)
- неразположение
- болка в ръката
- безсъние
- сърбеж на мястото на инжектиране
- алергични реакции като обрив или сърбеж („чести“ при възраст 6 месеца < 2 години)
- усещане за слабост или липса на енергия/сънливост
- намален апетит(„много чести“ при възраст 6 месеца < 2 години)
- прекомерно изпотяване
- нощни изпотявания

Редки нежелани реакции: могат да засегнат до 1 на 1 000 души
- временно едностранно увисване на лицето
- алергични реакции като уртикария или подуване на лицето

Много редки нежелани реакции: може да засегнат до 1 на 10 000 души
- възпаление на сърдечния мускул (миокардит) или възпаление на външната обвивка на сърцето (перикардит), което може да доведе до задух, сърцебиене или болка в гърдите

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
- тежка алергична реакция
- обширен оток на ваксинирания крайник
- оток на лицето (подуване на лицето може да се появи при пациенти с дермален филър)
- кожна реакция, под формата на червени петна или обрив по кожата, който може да изглежда като „мишена“ или „биволско око“ с тъмно червен център, около който има по-светли червени кръгове (еритема мултиформе)
- необичайно усещане по кожата, като изтръпване или мравучкане (парестезия)
- намаляване на усещанията или чувствителността, особено на кожата (хипестезия)

Съобщаване на нежелани реакции
Ако Вашето дете получи някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V, и да включите партидния номер, ако е наличен. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Comirnaty

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Следващата информация относно съхранението, срока на годност и работата е предназначена за медицински специалисти.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява във фризер при -90°C до -60°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Ваксината се получава замразена при -90°C до -60°C. След получаване замразената ваксина може да се съхранява или при -90°C до -60°C, или при 2°C до 8°C.

Когато се съхраняват замразени при -90°C до -60°C, опаковките с 10 флакона ваксина могат да се размразят при 2°C до 8°C за 2 часа, а единични флакони могат да се размразят при стайна температура (до 30°C) за 30 минути.

След като веднъж е изваден от фризера, неотвореният флакон може да се съхранява и транспортира в хладилник при 2°C до 8°C до 10 седмици, без да се превишава отпечатаният срок на годност (Годен до:). Върху картонената опаковка трябва да се отбележи новата дата, до която трябва да се изхвърли след съхранение при 2°C до 8°C. След като веднъж е размразена, ваксина не може да се замразява повторно.

Преди употреба неотворените флакони могат да се съхраняват до 12 часа при температура между 8°C и 30°C.

С размразените флакони може да се работи в условия на стайна светлина.

След разреждане, съхранявайте ваксината при 2°C до 30°C и я използвайте в рамките на 12 часа, което включва до 6 часа време за транспортиране. Изхвърлете неизползваната ваксина.

Не използвайте тази ваксина, ако забележите видими частици в разредената дисперсия или промяна в цвета.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Comirnaty

- Активно вещество: иРНК ваксина срещу COVID-19, наречена тозинамеран. След разреждане флаконът съдържа 10 дози по 0,2 ml, всяка с 3 микрограма тозинамеран.
- Други съставки:
  - ((4-хидроксибутил)азанедиил)бис(хексан-6,1-диил)бис(2-хексилдеканоат) (ALC-0315)
  - 2-[(полиетиленгликол)-2000]-N,N-дитетрадецилацетамид (ALC-0159)
  - 1,2-дистеароил-sn-глицеро-3-фосфохолин (DSPC)
  - холестерол
  - трометамол
  - трометамолов хидрохлорид
  - захароза
  - вода за инжекции

Как изглежда Comirnaty и какво съдържа опаковката
Ваксината е бяла до почти бяла дисперсия (pH: 6,9 – 7,9), доставяна в многодозов флакон с 10 дози – прозрачен флакон (стъкло тип I) 2 ml, с гумена запушалка и с алуминиева обкатка и отчупващо се кафяво-червеникаво пластмасово капаче.

Видове опаковки: 10 флакона

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба
BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Германия
тел.: +49 6131 9084-0
факс: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

Производители
BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 - 19
55116 Mainz
Германия

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
2870 Puurs
Белгия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

България
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон
България
Тел: +359 2 970 4333

Česká republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420 283 004 111

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Deutschland
BioNTech Manufacturing GmbH
Tel: +49 6131 90840

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα
Pfizer Ελλάς A.E.
Τηλ.: +30 210 6785 800

España
Pfizer, S.L.
Tel: +34914909900

France
Pfizer
Tél +33 1 58 07 34 40

Hrvatska
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland
Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0)1304 616161

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +370 52 51 4000

Magyarország
Pfizer Kft
Tel: +36 1 488 3700

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 526 100

Nederland
Pfizer BV
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

România
Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija
Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel.: +386 (0) 1 52 11 400

Slovenská republika
Pfizer Luxembourg SARL,
organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Ísland
Icepharma hf
Simi: +354 540 8000

Italia
Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος
Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22 817690

Latvija
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel.: +371 670 35 775

Suomi/Finland
Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige
Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom (Northern Ireland)
Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Дата на последно преразглеждане на листовката

Сканирайте кода с мобилно устройство, за да получите листовката на различни езици.

URL: www.comirnatyglobal.com

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата http://www.ema.europa.eu.

Тази листовка е налична на всички езици на ЕС/ЕИП на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата.

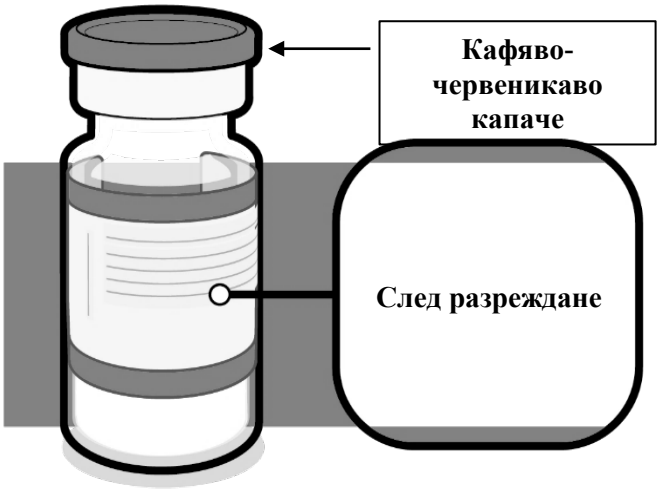
Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

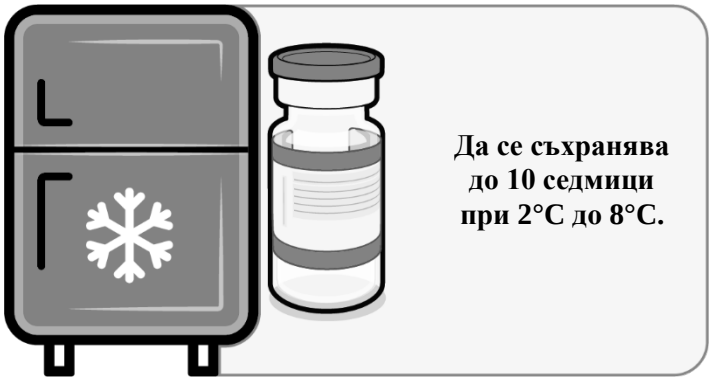
Прилагайте Comirnaty интрамускулно след разреждане като курс от 3 дози (0,2 ml всяка); втората доза от същата ваксина, приложена 3 седмици след първата доза, последвано от трета доза най-малко 8 седмици след втората доза, за да се завърши ваксинационният курс.

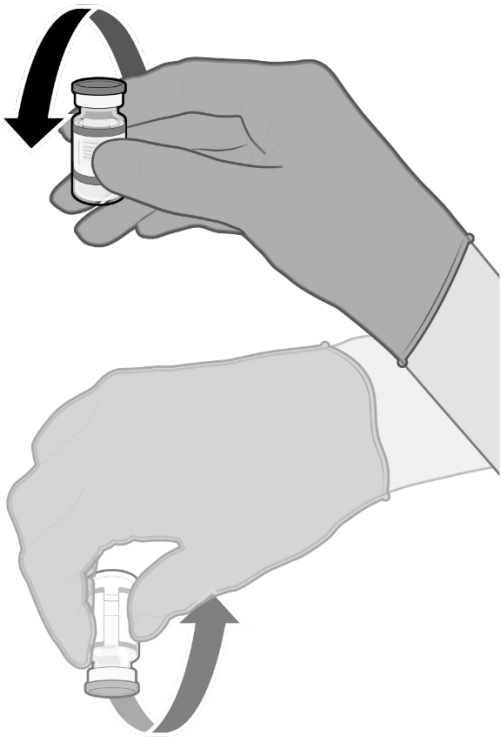
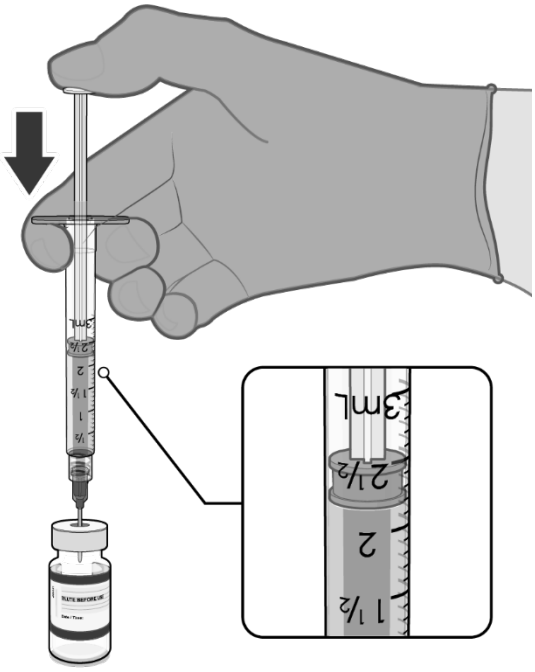
Проследимост

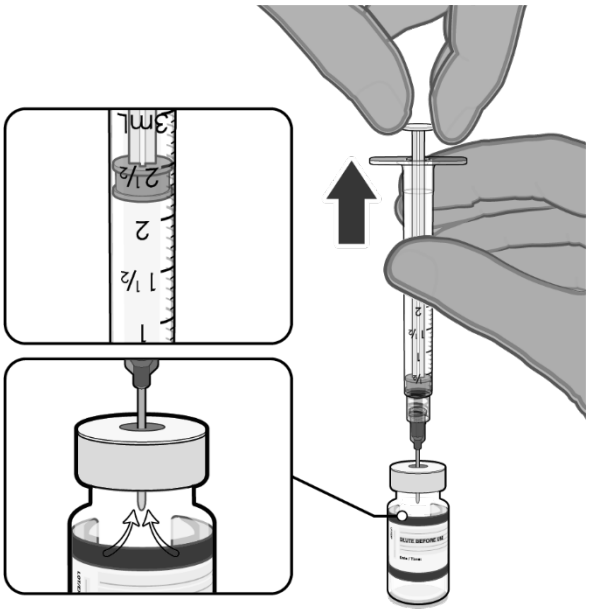
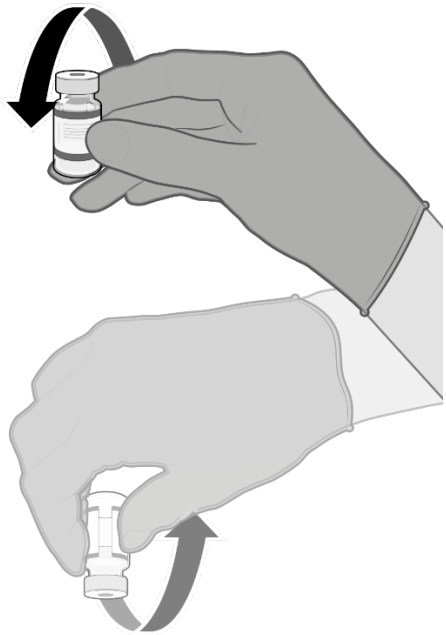
За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

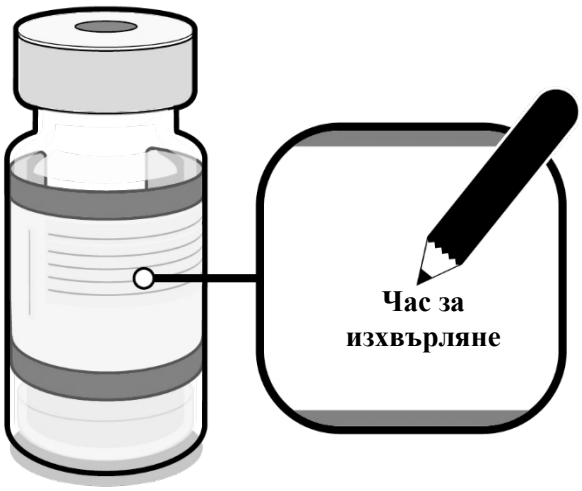
Указания за работа
Comirnaty 3 микрограма/доза трябва да се приготви от медицински специалист, като се използва асептична техника, за да се гарантира стерилността на приготвената дисперсия.

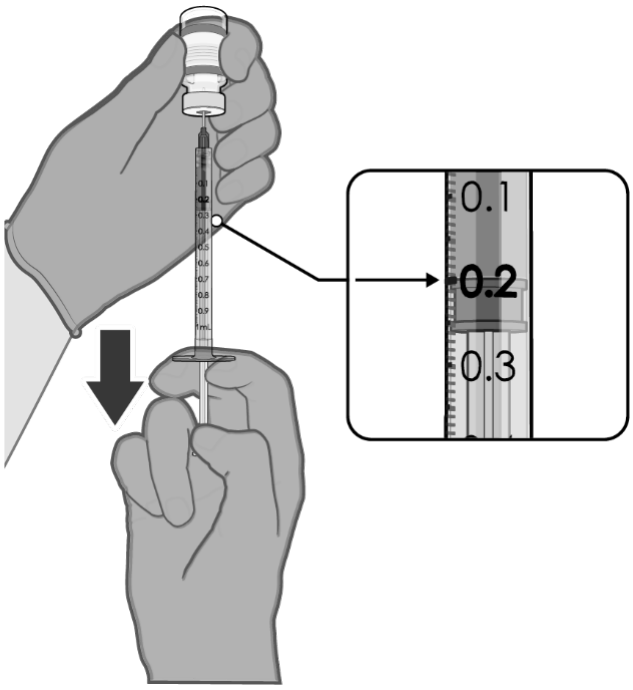
ПРОВЕРКА НА ФЛАКОНА COMIRNATY 3 МИКРОГРАМА/ДОЗА КОНЦЕНТРАТ ЗА ИНЖЕКЦИОННА ДИСПЕРСИЯ (КЪРМАЧЕТА И ДЕЦА НА 6 МЕСЕЦА ДО 4 ГОДИНИ)	
 **3 µg**	• Проверете дали флаконът е с кафяво-червеникаво пластмасово капаче. • Ако флаконът е с лилаво пластмасово капаче, моля, направете справка с кратката характеристика на продукта за Comirnaty 30 микрограма/доза концентрат за инжекционна дисперсия. • Ако флаконът е със сиво пластмасово капаче, моля, направете справка с кратката характеристика на продукта за Comirnaty 30 микрограма/доза инжекционна дисперсия, Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 микрограма)/доза инжекционна дисперсия или Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 микрограма)/доза инжекционна дисперсия. • Ако флаконът е с оранжево пластмасово капаче, моля, направете справка с кратката характеристика на продукта за Comirnaty 10 микрограма/доза концентрат за инжекционна дисперсия или Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 микрограма)/доза концентрат за инжекционна дисперсия.

ПРЕДИ УПОТРЕБА НА COMIRNATY 3 МИКРОГРАМА/ДОЗА КОНЦЕНТРАТ ЗА ИНЖЕКЦИОННА ДИСПЕРСИЯ (КЪРМАЧЕТА И ДЕЦА НА6 МЕСЕЦА ДО 4 ГОДИНИ)	
	• Ако многодозовият флакон се съхранява замразен, той трябва да се размрази преди употреба. Замразените флакони трябва да се пренесат в среда с температура 2°C до 8°C, за да се размразят; размразяването на една опаковка с 10 флакона може да отнеме 2 часа. Уверете се, че флаконите са напълно размразени преди употреба. • След преместване на флаконите за съхранение при 2°C до 8°C, коригирайте срока на годност върху картонената опаковка. • Неотворените флакони могат да се съхраняват до 10 седмици при 2°C до 8°C, без да се превишава отпечатаният срок на годност (Годен до:). • Възможен е също друг вариант, при който единични замразени флакони може да се размразят за 30 минути при температура до 30°C. • Преди употреба неотвореният флакон може да се съхранява до 12 часа при температура до 30°C. С размразените флакони може да се работи в условия на стайна светлина.

СМЕСВАНЕ ПРЕДИ РАЗРЕЖДАНЕ НА COMIRNATY 3 МИКРОГРАМА/ДОЗА КОНЦЕНТРАТ ЗА ИНЖЕКЦИОННА ДИСПЕРСИЯ (КЪРМАЧЕТА И ДЕЦА НА 6 МЕСЕЦА ДО 4 ГОДИНИ)	
 **Внимателно 10 пъти**	• Оставете размразеният флакон да достигне стайна температура и внимателно го обърнете 10 пъти преди разреждане. Не разклащайте. • Преди разреждане размразената дисперсия може да съдържа бели до почти бели непрозрачни аморфни частици.
РАЗРЕЖДАНЕ НА COMIRNATY 3 МИКРОГРАМА/ДОЗА КОНЦЕНТРАТ ЗА ИНЖЕКЦИОННА ДИСПЕРСИЯ (КЪРМАЧЕТА И ДЕЦА НА 6 МЕСЕЦА ДО 4 ГОДИНИ)	
 **2,2 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор**	• Размразената ваксина трябва да се разреди в нейния оригинален флакон с ,2,2 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор, като се използва игла 21 G, или по-тънка, и асептична техника.

 **Изтеглете буталото до 2,2 ml, за да отстраните въздуха от флакона.**	• Изравнете налягането във флакона преди да извадите иглата от него, като изтеглите 2,2 ml въздух в изпразнената спринцовка на разредителя.
 **Внимателно 10 пъти**	• Внимателно обърнете разредената дисперсия 10 пъти. Не разклащайте. • Разредената ваксина трябва да представлява бяла до почти бяла дисперсия без видими частици. Не използвайте разредената ваксина при наличие на частици или промяна в цвета.

 **Запишете съответните дата и час.** **Да се използва в рамките на 12 часа след разреждане.**	• На разредените флакони трябва да бъдат отбелязани съответните дата и час. • След разреждане, съхранявайте при 2°C до 30°C и използвайте в рамките на 12 часа. • Не замразявайте или разклащайте разредената дисперсия. Ако е била поставена в хладилник, оставете разредената дисперсия да достигне стайна температура преди употреба.

ПРИГОТВЯНЕ НА ИНДИВИДУАЛНИ ДОЗИ 0,2 ml COMIRNATY 3 МИКРОГРАМА/ДОЗА КОНЦЕНТРАТ ЗА ИНЖЕКЦИОННА ДИСПЕРСИЯ (КЪРМАЧЕТА И ДЕЦА НА 6 МЕСЕЦА ДО 4 ГОДИНИ)	
 **0,2 ml разредена ваксина**	• След разреждане флаконът съдържа 2,6 ml, от които могат да се изтеглят 10 дози по 0,2 ml. • Като използвате асептична техника, почистете запушалката на флакона с тампон за еднократна употреба, напоен с антисептичен разтвор. • Изтеглете 0,2 ml Comirnaty за кърмачета и деца на възраст 6 месеца до 4 години. Трябва да се използват спринцовки и/или игли с малък мъртъв (неизползваем) обем, за да се изтеглят 10 дози от един флакон. Комбинацията от спринцовка и игла с малък мъртъв обем трябва да има мъртъв обем не по-голям от 35 микролитра. Ако се използват стандартни спринцовки и игли, може да няма достатъчен обем за изтегляне на десет дози от един флакон. • Всяка доза трябва да съдържа 0,2 ml ваксина • Ако количеството на останалата във флакона ваксина не може да достави една цяла доза от 0,2 ml, изхвърлете флакона и излишния обем • Изхвърлете неизползваната ваксина в рамките на 12 часа след разреждане.

Изхвърляне
Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Листовка: информация за потребителя

Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 микрограма)/доза инжекционна дисперсия
Възрастни и юноши, навършили 12 години
иРНК ваксина срещу COVID-19 (нуклеозидно модифицирана)
COVID-19 mRNA Vaccine (nucleoside modified)
тозинамеран/рилтозинамеран (tozinameran/riltozinameran)

▼Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да Ви бъде приложена тази ваксина, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.
- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Comirnaty Original/Omicron BA.1 и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Comirnaty Original/Omicron BA.1
3. Как се прилага Comirnaty Original/Omicron BA.1
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Comirnaty Original/Omicron BA.1
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Comirnaty Original/Omicron BA.1 и за какво се използва

Comirnaty Original/Omicron BA.1 е ваксина, която се използва за предпазване от заболяване от COVID-19, причинено от SARS-CoV-2. Прилага се на възрастни и юноши на възраст 12 и повече години.

Comirnaty Original/Omicron BA.1 е само за лица, получили преди това най-малкото курс на първична ваксинация срещу COVID-19.

Ваксината става причина имунната система (естествените защитни сили на организма) да произвежда антитела и кръвни клетки срещу вируса, като така осигурява защита срещу заболяване от COVID-19.

Тъй като Comirnaty Original/Omicron BA.1 не съдържа вируса, за да създаде имунитет, тя не може да причини заболяване от COVID-19.

2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Comirnaty Original/Omicron BA.1.

Comirnaty Original/Omicron BA.1 не трябва да се прилага
- ако сте алергични към активното вещество или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки
Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да Ви бъде приложена ваксината:

- ако някога сте имали тежка алергична реакция или проблеми с дишането след инжектиране на някаква друга ваксина или след като Ви е била приложена Comirnaty или Comirnaty Original/Omicron BA.1 в миналото.
- ако Ви притеснява процесът на ваксиниране или някога сте припадали след поставяне на инжекция с игла.
- ако имате тежко заболяване или инфекция с висока температура. Обаче Вие можете да бъдете ваксинирани, ако имате леко повишена температура или лека инфекция на горните дихателни пътища, като настинка.
- ако имате проблем с кръвосъсирването, лесно получавате синини или използвате лекарство за предпазване от поява на кръвни съсиреци.
- ако имате отслабена имунна система поради заболяване, например инфекция с HIV, или прием на лекарство, като кортикостероид, което повлиява имунната Ви система.

Съществува повишен риск от миокардит (възпаление на сърдечния мускул) и перикардит (възпаление на външната обвивка на сърцето след ваксинация с Comirnaty (вж. точка 4). Тези заболявания могат да се развият до няколко дни след ваксинацията и предимно в рамките на 14 дни. Те са наблюдавани по-често след втората ваксинация и по-често при юноши и по-млади мъже. Рискът от миокардит и перикардит изглежда по-нисък при деца на възраст от 5 до 11 години в сравнение с тези на възраст от 12 до 17 години. След ваксинация трябва да бъдете бдителни за признаци на миокардит и перикардит, например задух, сърцебиене или болка в гърдите, и трябва незабавно да потърсите лекарска помощ, ако те настъпят.

Както всички ваксини, Comirnaty Original/Omicron BA.1 може да не защити напълно всички ваксинирани и не е известно колко дълго ще бъдете защитен(а).

Ефикасността на Comirnaty Original/Omicron BA.1 може да е по-ниска при хора с отслабена имунна система. В тези случаи трябва да продължите да спазвате физическите предпазни мерки, за да помогнете за превенцията на COVID-19. Освен това близките Ви контактни лица трябва да бъдат ваксинирани, ако е подходящо. Обсъдете подходящите индивидуални препоръки с Вашия лекар.

Деца
Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 микрограма)/доза инжекционна дисперсия не се препоръчва при деца на възраст под 12 години.

Други лекарства и Comirnaty Original/Omicron BA.1
Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако използвате, наскоро сте използвали или е възможно да използвате други лекарства, или наскоро Ви е приложена някаква друга ваксина.

Бременност и кърмене
Ако сте бременна или смятате, че може да сте бременна, кажете на Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт, преди да Ви бъде приложена тази ваксина.

Все още липсват данни относно употребата на Comirnaty Original/Omicron BA.1 по време на бременност. Все пак голям обем информация, получена от наблюдението на бременни жени, ваксинирани с първоначално разрешената за употреба ваксина Comirnaty през втория и третия триместър, не показва да има неблагоприятни ефекти върху бременността и новороденото. Макар че информацията за ефектите върху бременността или новороденото след ваксинация през първия триместър е ограничена, не се наблюдава промяна по отношение на риска от спонтанен аборт. Comirnaty Original/Omicron BA.1 може да се прилага по време на бременност.

Все още липсват данни относно употребата на Comirnaty Original/Omicron BA.1 в периода на кърмене.Все пак не се очакват ефекти върху кърменото новородено/кърмачето. Данните, получени от наблюдението на жени, които кърмят след ваксинация с първоначално

разрешената за употреба ваксина Comirnaty, не показват риск от нежелани ефекти при кърмените новородени/кърмачета. Comirnaty Original/Omicron BA.1 може да се прилага в периода на кърмене.

Шофиране и работа с машини
Някои от ефектите на ваксината, упоменати в точка 4 (Възможни нежелани реакции) могат временно да повлияят способността Ви за шофиране или работа с машини. Изчакайте, докато тези ефекти отшумят, преди да шофирате или да работите с машини.

3. Как се прилага Comirnaty Original/Omicron BA.1

Comirnaty Original/Omicron BA.1 се прилага като инжекция от 0,3 ml в мускул в горната част на ръката.

Comirnaty Original/Omicron BA.1 може да се приложи най-малко 3 месеца след последната доза ваксина срещу COVID-19.

Comirnaty Original/Omicron BA.1 е показан само за лица, получили преди това най-малкото курс на първична ваксинация срещу COVID-19.

Моля, попитайте Вашия медицински специалист, който ще поставя ваксината, дали отговаряте на условията и кога е подходящото време за бустер дозата.

За подробна информация относно курса на първична ваксинация при лица на възраст 12 и повече години, моля, вижте листовката за Comirnaty 30 микрограма/доза инжекционна дисперсия или Comirnaty 30 микрограма/доза концентрат за инжекционна дисперсия.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на Comirnaty Original/Omicron BA.1, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички ваксини, Comirnaty Original/Omicron BA.1 може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Много чести нежелани реакции: могат да засегнат повече от 1 на 10 души
- на мястото на инжектиране: болка, оток
- умора
- главоболие
- болка в мускулите
- втрисане
- болка в ставите
- диария
- повишена температура

Някои от тези нежелани реакции са малко по-чести при юноши на 12 до 15 години, отколкото при възрастни.

Чести нежелани реакции: могат да засегнат до 1 на 10 души
- зачервяване на мястото на инжектиране
- гадене
- повръщане

Нечести нежелани реакции: могат да засегнат до 1 на 100 души
- уголемени лимфни възли (наблюдава се по-често след бустер дозата)
- неразположение
- болка в ръката
- безсъние
- сърбеж на мястото на инжектиране
- алергични реакции като обрив или сърбеж
- усещане за слабост или липса на енергия/сънливост
- намален апетит
- прекомерно изпотяване
- нощни изпотявания

Редки нежелани реакции: могат да засегнат до 1 на 1 000 души
- временно едностранно увисване на лицето
- алергични реакции като уртикария или подуване на лицето

Много редки нежелани реакции: може да засегнат до 1 на 10 000 души
- възпаление на сърдечния мускул (миокардит) или възпаление на външната обвивка на сърцето (перикардит), което може да доведе до задух, сърцебиене или болка в гърдите

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
- тежка алергична реакция
- обширен оток на ваксинирания крайник
- оток на лицето (подуване на лицето може да се появи при пациенти с дермален филър)
- кожна реакция, под формата на червени петна или обрив по кожата, който може да изглежда като „мишена“ или „биволско око“ с тъмно червен център, около който има по-светли червени кръгове (еритема мултиформе)
- необичайно усещане по кожата, като изтръпване или мравучкане (парестезия)
- намаляване на усещанията или чувствителността, особено на кожата (хипестезия)

Съобщаване на нежелани реакции
Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V, и да включите партидния номер, ако е наличен. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Comirnaty Original/Omicron BA.1

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Следващата информация относно съхранението, срока на годност и работата е предназначена за медицински специалисти.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява във фризер при -90°C до -60°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Ваксината се получава замразена при -90°C до -60°C. След получаване замразената ваксина може да се съхранява или при -90°C до -60°C, или при 2ºC до 8ºC.

Когато се съхраняват замразени при -90°C до -60°C, опаковките с 10 флакона ваксина могат да се размразят при 2°C до 8°C за 6 часа, а единични флакони могат да размразят при стайна температура (до 30°C) за 30 минути.

След като веднъж е изваден от фризера, неотвореният флакон може да се съхранява и транспортира в хладилник при 2°C до 8°C до 10 седмици, без да се превишава отпечатаният срок на годност (Годен до:). Върху картонената опаковка трябва да се отбележи новата дата, до която трябва да се изхвърли след съхранение при 2°C до 8°C. След като веднъж е размразена, ваксината не може да се замразява повторно.

Преди употреба неотворените флакони могат да се съхраняват до 12 часа при температура между 8°C и 30°C.

С размразените флакони може да се работи в условия на стайна светлина.

След първото пробиване на запушалката на флакона, съхранявайте ваксината при 2°C до 30°C и я използвайте в рамките на 12 часа, което включва до 6 часа време за транспортиране. Изхвърлете неизползваната ваксина.

Не използвайте тази ваксина, ако забележите видими частици или промяна в цвета.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Comirnaty Original/Omicron BA.1

- Активни вещества на иРНК ваксината срещу COVID-19: тозинамеран и рилтозинамеран. Флаконът съдържа 6 дози по 0,3 ml с 15 микрограма тозинамеран (оригинална) и 15 микрограма рилтозинамеран (Omicron BA.1) на доза.
- Други съставки:
  - ((4-хидроксибутил)азанедиил)бис(хексан-6,1-диил)бис(2-хексилдеканоат) (ALC-0315)
  - 2-[(полиетиленгликол)-2000]-N,N-дитетрадецилацетамид (ALC-0159)
  - 1,2-дистеароил-sn-глицеро-3-фосфохолин (DSPC)
  - холестерол
  - трометамол
  - трометамолов хидрохлорид
  - захароза
  - вода за инжекции

Как изглежда Comirnaty Original/Omicron BA.1 и какво съдържа опаковката
Ваксината е бяла до почти бяла дисперсия (pH: 6,9 – 7,9), доставяна в многодозов флакон с 6 дози – прозрачен флакон (стъкло тип I) 2 ml, с гумена запушалка и с алуминиева обкатка и отчупващо се сиво пластмасово капаче.

Видове опаковки: 10 флакона или 195 флакона

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба
BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz

Германия
тел.: +49 6131 9084-0
факс: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

Производители
BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 - 19
55116 Mainz
Германия

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
2870 Puurs
Белгия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

България
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон
България
Тел: +359 2 970 4333

Česká republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420 283 004 111

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Deutschland
BioNTech Manufacturing GmbH
Tel: +49 6131 90840

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα
Pfizer Ελλάς A.E.
Τηλ.: +30 210 6785 800

España
Pfizer, S.L.
Tel: +34914909900

France
Pfizer
Tél +33 1 58 07 34 40

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +370 52 51 4000

Magyarország
Pfizer Kft
Tel: +36 1 488 3700

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 526 100

Nederland
Pfizer BV
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

România
Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Hrvatska
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland
Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0)1304 616161

Ísland
Icepharma hf
Simi: +354 540 8000

Italia
Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος
Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22 817690

Latvija
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel.: +371 670 35 775

Slovenija
Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel.: +386 (0) 1 52 11 400

Slovenská republika
Pfizer Luxembourg SARL,
organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland
Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige
Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom (Northern Ireland)
Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Дата на последно преразглеждане на листовката {ММ/ГГГГ}

Сканирайте кода с мобилно устройство, за да получите листовката на различни езици.

URL: www.comirnatyglobal.com

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата http://www.ema.europa.eu.

Тази листовка е налична на всички езици на ЕС/ЕИП на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалистиf:

Дозата Comirnaty Original/Omicron BA.1 е 0,3 ml, прилагана интрамускулно.

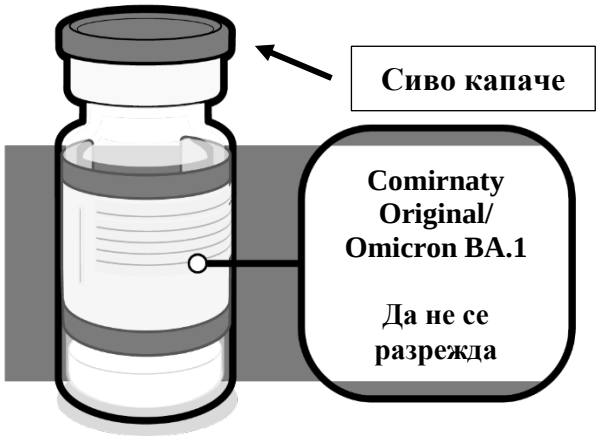
Трябва да има интервал от най-малко 3 месеца между приложението на Comirnaty Original/Omicron BA.1 и предишната, последно приложена, доза ваксина срещу COVID-19.

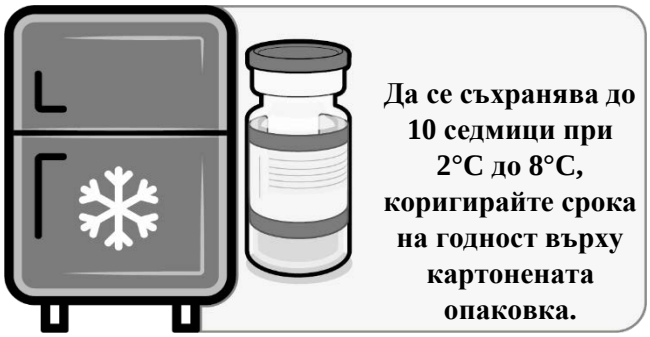
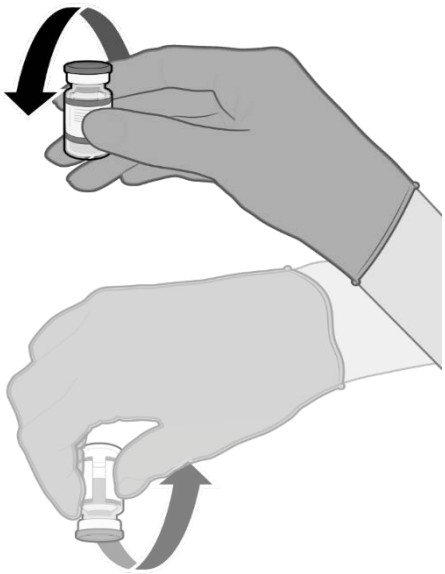
Comirnaty Original/Omicron BA.1 е показана само при лица, получили преди това най-малкото курс на първична ваксинация срещу COVID-19.

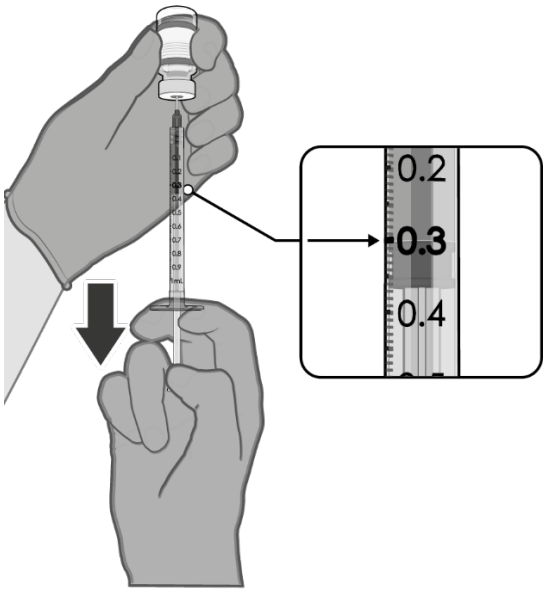
Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Указания за работа
Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 микрограма)/доза трябва да се приготви от медицински специалист, като се използва асептична техника, за да се гарантира стерилността на приготвената дисперсия.

ПРОВЕРКА НА ФЛАКОНА COMIRNATY ORIGINAL/OMICRON BA.1 (15/15 МИКРОГРАМА)/ДОЗА ИНЖЕКЦИОННА ДИСПЕРСИЯ (ЛИЦА НА 12 И ПОВЕЧЕ ГОДИНИ)	
	• Проверете дали флаконът е със сиво пластмасово капаче и сив контур, ограждащ етикета, и дали името на продукта е Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 микрограма)/доза инжекционна дисперсия. • Ако флаконът е със сиво пластмасово капаче и сив контур и името на продукта е Comirnaty 30 микрограма/доза инжекционна дисперсия или Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 микрограма)/доза инжекционна дисперсия, моля, направете справка с кратката характеристика на продукта за тази форма. • Ако флаконът е с лилаво пластмасово капаче, моля, направете справка с кратката характеристика на продукта за Comirnaty 30 микрограма/доза концентрат за инжекционна дисперсия. • Ако флаконът е с оранжево пластмасово капаче, моля, направете справка с кратката характеристика на продукта за Comirnaty 10 микрограма/доза концентрат за инжекционна дисперсия или Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 микрограма) доза концентрат за инжекционна дисперсия. • Ако флаконът е с кафяво-червеникаво пластмасово капаче, моля, направете справка с кратката характеристика на продукта за Comirnaty 3 микрограма/доза концентрат за инжекционна дисперсия.

ПРЕДИ УПОТРЕБА НА COMIRNATY ORIGINAL/OMICRON BA.1 (15/15 МИКРОГРАМА)/ДОЗА ИНЖЕКЦИОННА ДИСПЕРСИЯ (ЛИЦА НА 12 И ПОВЕЧЕ ГОДИНИ)	
	• Ако многодозовият флакон се съхранява замразен, той трябва да се размрази преди употреба. Замразените флакони трябва да се пренесат в среда с температура 2°C до 8°C, за да се размразят; размразяването на една опаковка с 10 флакона може да отнеме 6 часа. Уверете се, че флаконите са напълно размразени преди употреба. • След преместване на флаконите за съхранение при 2°C до 8°C, коригирайте срока на годност върху картонената опаковка. • Неотворените флакони могат да се съхраняват до 10 седмици при 2°C до 8°C, без да се превишава отпечатаният срок на годност (Годен до:). • Възможен е друг вариант, при който единични замразени флакони може да се размразят за 30 минути при температура до 30°C. • Преди употреба неотвореният флакон може да се съхранява до 12 часа при температура до 30°C. С размразените флакони може да се работи в условия на стайна светлина.
	• Внимателно размесете, като обърнете флаконите 10 пъти. Не разклащайте. • Преди размесване размразената дисперсия може да съдържа бели до почти бели непрозрачни аморфни частици. • След размесване ваксината трябва да представлява бяла до почти бяла дисперсия без видими частици. Не използвайте ваксината при наличие на частици или промяна в цвета.

ПРИГОТВЯНЕ НА ИНДИВИДУАЛНИ ДОЗИ 0,3 ml COMIRNATY ORIGINAL/OMICRON BA.1 (15/15 МИКРОГРАМА)/ДОЗА ИНЖЕКЦИОННА ДИСПЕРСИЯ (ЛИЦА НА 12 И ПОВЕЧЕ ГОДИНИ)	
 **0,3 ml ваксина**	• Като използвате асептична техника, почистете запушалката на флакона с тампон за еднократна употреба, напоен с антисептичен разтвор. • Изтеглете 0,3 ml Comirnaty Original/Omicron BA.1 Трябва да се използват спринцовки и/или игли с малък мъртъв (неизползваем) обем, за да се изтеглят 6 дози от един флакон. Комбинацията от спринцовка и игла с малък мъртъв обем трябва да има мъртъв обем не по-голям от 35 микролитра. Ако се използват стандартни спринцовки и игли, може да няма достатъчен обем за изтегляне на шест дози от един флакон. • Всяка доза трябва да съдържа 0,3 ml ваксина • Ако количеството на останалата във флакона ваксина не може да достави една цяла доза от 0,3 ml, изхвърлете флакона и излишния обем • Запишете съответните дата/час върху флакона. Изхвърлете неизползваната ваксина 12 часа след първото пробиване на запушалката на флакона.

Изхвърляне
Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Листовка: информация за потребителя

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 микрограма)/доза инжекционна дисперсия
Възрастни и юноши, навършили 12 години
иРНК ваксина срещу COVID-19 (нуклеозидно модифицирана)
COVID-19 mRNA Vaccine (nucleoside modified)
тозинамеран/фамтозинамеран (tozinameran/famtozinameran)

▼Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да Ви бъде приложена тази ваксина, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.
- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Comirnaty Original/Omicron BA.4-5
3. Как се прилага Comirnaty Original/Omicron BA.4-5
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Comirnaty Original/Omicron BA.4-5
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 и за какво се използва

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 е ваксина, която се използва за предпазване от заболяване от COVID-19, причинено от SARS-CoV-2. Прилага се на възрастни и юноши на възраст 12 и повече години.

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 е само за лица, получили преди това най-малкото курс на първична ваксинация срещу COVID-19.

Ваксината става причина имунната система (естествените защитни сили на организма) да произвежда антитела и кръвни клетки срещу вируса, като така осигурява защита срещу заболяване от COVID-19.

Тъй като Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 не съдържа вируса, за да създаде имунитет, тя не може да причини заболяване от COVID-19.

2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Comirnaty Original/Omicron BA.4-5

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 не трябва да се прилага
- ако сте алергични към активното вещество или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки
Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да Ви бъде приложена ваксината:

- ако някога сте имали тежка алергична реакция или проблеми с дишането след инжектиране на някаква друга ваксина или след като Ви е била приложена Comirnaty или Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 в миналото.
- ако Ви притеснява процесът на ваксиниране или някога сте припадали след поставяне на инжекция с игла.
- ако имате тежко заболяване или инфекция с висока температура. Обаче Вие можете да бъдете ваксинирани, ако имате леко повишена температура или лека инфекция на горните дихателни пътища, като настинка.
- ако имате проблем с кръвосъсирването, лесно получавате синини или използвате лекарство за предпазване от поява на кръвни съсиреци.
- ако имате отслабена имунна система поради заболяване, например инфекция с HIV, или прием на лекарство, като кортикостероид, което повлиява имунната Ви система.

Съществува повишен риск от миокардит (възпаление на сърдечния мускул) и перикардит (възпаление на външната обвивка на сърцето след ваксинация с Comirnaty (вж. точка 4). Тези заболявания могат да се развият до няколко дни след ваксинацията и предимно в рамките на 14 дни. Те са наблюдавани по-често след втората ваксинация и по-често при юноши и по-млади мъже. Рискът от миокардит и перикардит изглежда по-нисък при деца на възраст от 5 до 11 години в сравнение с тези на възраст от 12 до 17 години. След ваксинация трябва да бъдете бдителни за признаци на миокардит и перикардит, например задух, сърцебиене или болка в гърдите, и трябва незабавно да потърсите лекарска помощ, ако те настъпят.

Както всички ваксини, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 може да не защити напълно всички ваксинирани и не е известно колко дълго ще бъдете защитен(а).

Ефикасността на Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 може да е по-ниска при хора с отслабена имунна система. В тези случаи трябва да продължите да спазвате физическите предпазни мерки, за да помогнете за превенцията на COVID-19. Освен това близките Ви контактни лица трябва да бъдат ваксинирани, ако е подходящо. Обсъдете подходящите индивидуални препоръки с Вашия лекар.

Деца
Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 микрограма)/доза инжекционна дисперсия не се препоръчва при деца на възраст под 12 години.

Предлага се педиатрична лекарствена форма за деца на възраст 5 до 11 години. За подробна информация, моля вижте листовката на Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 микрограма)/доза концентрат за инжекционна дисперсия.

Други лекарства и Comirnaty Original/Omicron BA.4-5
Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако използвате, наскоро сте използвали или е възможно да използвате други лекарства, или наскоро Ви е приложена някаква друга ваксина.

Бременност и кърмене
Ако сте бременна или смятате, че може да сте бременна, кажете на Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт, преди да Ви бъде приложена тази ваксина.

Все още липсват данни относно употребата на Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 по време на бременност. Все пак голям обем информация, получена от наблюдението на бременни жени, ваксинирани с първоначално разрешената за употреба ваксина Comirnaty през втория и третия триместър, не показва да има неблагоприятни ефекти върху бременността и новороденото. Макар че информацията за ефектите върху бременността или новороденото след ваксинация през първия триместър е ограничена, не се наблюдава промяна по отношение на риска от

спонтанен аборт. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 може да се прилага по време на бременност.

Все още липсват данни относно употребата на Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 в периода на кърмене. Все пак не се очакват ефекти върху кърменото новородено/кърмачето. Данните, получени от наблюдението на жени, които кърмят след ваксинация с първоначално разрешената за употреба ваксина Comirnaty, не показват риск от нежелани ефекти при кърмените новородени/кърмачета. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 може да се прилага в периода на кърмене.

Шофиране и работа с машини
Някои от ефектите на ваксината, упоменати в точка 4 (Възможни нежелани реакции) могат временно да повлияят способността Ви за шофиране или работа с машини. Изчакайте, докато тези ефекти отшумят, преди да шофирате или да работите с машини.

3. Как се прилага Comirnaty Original/Omicron BA.4-5

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 се прилага като инжекция от 0,3 ml в мускул в горната част на ръката.

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 може да се приложи най-малко 3 месеца след последната доза ваксина срещу COVID-19.

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 е показан само за лица, получили преди това най-малкото курс на първична ваксинация срещу COVID-19.

Моля, попитайте Вашия медицински специалист, който ще поставя ваксината, дали отговаряте на условията и кога е подходящото време за бустер дозата.

За подробна информация относно курса на първична ваксинация при лица на възраст 12 и повече години, моля, вижте листовката за Comirnaty 30 микрограма/доза инжекционна дисперсия или Comirnaty 30 микрограма/доза концентрат за инжекционна дисперсия.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички ваксини, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Много чести нежелани реакции: могат да засегнат повече от 1 на 10 души
- на мястото на инжектиране: болка, оток
- умора
- главоболие
- болка в мускулите
- втрисане
- болка в ставите
- диария
- повишена температура

Някои от тези нежелани реакции са малко по-чести при юноши на 12 до 15 години, отколкото при възрастни.

Чести нежелани реакции: могат да засегнат до 1 на 10 души
- зачервяване на мястото на инжектиране
- гадене
- повръщане

Нечести нежелани реакции: могат да засегнат до 1 на 100 души
- уголемени лимфни възли (наблюдава се по-често след бустер дозата)
- неразположение
- болка в ръката
- безсъние
- сърбеж на мястото на инжектиране
- алергични реакции като обрив или сърбеж
- усещане за слабост или липса на енергия/сънливост
- намален апетит
- прекомерно изпотяване
- нощни изпотявания

Редки нежелани реакции: могат да засегнат до 1 на 1 000 души
- временно едностранно увисване на лицето
- алергични реакции като уртикария или подуване на лицето

Много редки нежелани реакции: може да засегнат до 1 на 10 000 души
- възпаление на сърдечния мускул (миокардит) или възпаление на външната обвивка на сърцето (перикардит), което може да доведе до задух, сърцебиене или болка в гърдите

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
- тежка алергична реакция
- обширен оток на ваксинирания крайник
- оток на лицето (подуване на лицето може да се появи при пациенти с дермален филър)
- кожна реакция, под формата на червени петна или обрив по кожата, който може да изглежда като „мишена“ или „биволско око“ с тъмно червен център, около който има по-светли червени кръгове (еритема мултиформе)
- необичайно усещане по кожата, като изтръпване или мравучкане (парестезия)
- намаляване на усещанията или чувствителността, особено на кожата (хипестезия)

Съобщаване на нежелани реакции
Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V, и да включите партидния номер, ако е наличен. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Comirnaty Original/Omicron BA.4-5

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Следващата информация относно съхранението, срока на годност и работата е предназначена за медицински специалисти.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява във фризер при -90°C до -60°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Ваксината се получава замразена при -90°C до -60°C. След получаване замразената ваксина може да се съхранява или при -90°C до -60°C, или при 2ºC до 8ºC.

Когато се съхраняват замразени при -90°C до -60°C, опаковките с 10 флакона ваксина могат да се размразят при 2°C до 8°C за 6 часа, а единични флакони могат да размразят при стайна температура (до 30°C) за 30 минути.

След като веднъж е изваден от фризера, неотвореният флакон може да се съхранява и транспортира в хладилник при 2°C до 8°C до 10 седмици, без да се превишава отпечатаният срок на годност (Годен до:). Върху картонената опаковка трябва да се отбележи новата дата, до която трябва да се изхвърли след съхранение при 2°C до 8°C. След като веднъж е размразена, ваксината не може да се замразява повторно.

Преди употреба неотворените флакони могат да се съхраняват до 12 часа при температура между 8°C и 30°C.

С размразените флакони може да се работи в условия на стайна светлина.

След първото пробиване на запушалката на флакона, съхранявайте ваксината при 2°C до 30°C и я използвайте в рамките на 12 часа, което включва до 6 часа време за транспортиране. Изхвърлете неизползваната ваксина.

Не използвайте тази ваксина, ако забележите видими частици или промяна в цвета.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Comirnaty Original/Omicron BA.4-5

- Активни вещества на иРНК ваксината срещу COVID-19: тозинамеран и фамтозинамеран. Флаконът съдържа 6 дози по 0,3 ml с 15 микрограма тозинамеран (оригинална) и 15 микрограма фамтозинамеран (Omicron BA.4-5) на доза.
- Други съставки:
  - ((4-хидроксибутил)азанедиил)бис(хексан-6,1-диил)бис(2-хексилдеканоат) (ALC-0315)
  - 2-[(полиетиленгликол)-2000]-N,N-дитетрадецилацетамид (ALC-0159)
  - 1,2-дистеароил-sn-глицеро-3-фосфохолин (DSPC)
  - холестерол
  - трометамол
  - трометамолов хидрохлорид
  - захароза
  - вода за инжекции

Как изглежда Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 и какво съдържа опаковката
Ваксината е бяла до почти бяла дисперсия (pH: 6,9 – 7,9), доставяна в многодозов флакон с 6 дози – прозрачен флакон (стъкло тип I) 2 ml, с гумена запушалка и с алуминиева обкатка и отчупващо се сиво пластмасово капаче.

Видове опаковки: 10 флакона или 195 флакона

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба
BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Германия
тел.: +49 6131 9084-0
факс: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

Производители
BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 - 19
55116 Mainz
Германия

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
2870 Puurs
Белгия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

България
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон
България
Тел: +359 2 970 4333

Česká republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420 283 004 111

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Deutschland
BioNTech Manufacturing GmbH
Tel: +49 6131 90840

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα
Pfizer Ελλάς A.E.
Τηλ.: +30 210 6785 800

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +370 52 51 4000

Magyarország
Pfizer Kft
Tel: +36 1 488 3700

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 526 100

Nederland
Pfizer BV
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

España
Pfizer, S.L.
Tel: +34914909900

France
Pfizer
Tél +33 1 58 07 34 40

Hrvatska
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland
Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0)1304 616161

Ísland
Icepharma hf
Simi: +354 540 8000

Italia
Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος
Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22 817690

Latvija
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel.: +371 670 35 775

Portugal
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

România
Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija
Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel.: +386 (0) 1 52 11 400

Slovenská republika
Pfizer Luxembourg SARL,
organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland
Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige
Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom (Northern Ireland)
Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Дата на последно преразглеждане на листовката {ММ/ГГГГ}

Сканирайте кода с мобилно устройство, за да получите листовката на различни езици.

URL: www.comirnatyglobal.com

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата http://www.ema.europa.eu.

Тази листовка е налична на всички езици на ЕС/ЕИП на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалистиf:

Дозата Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 е 0,3 ml, прилагана интрамускулно.

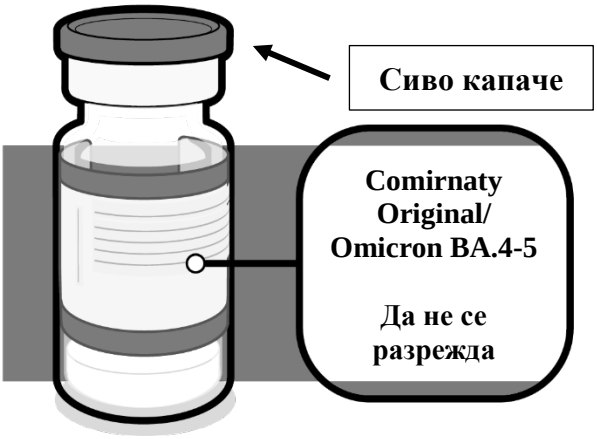
Трябва да има интервал от най-малко 3 месеца между приложението на Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 и предишната, последно приложена, доза ваксина срещу COVID-19.

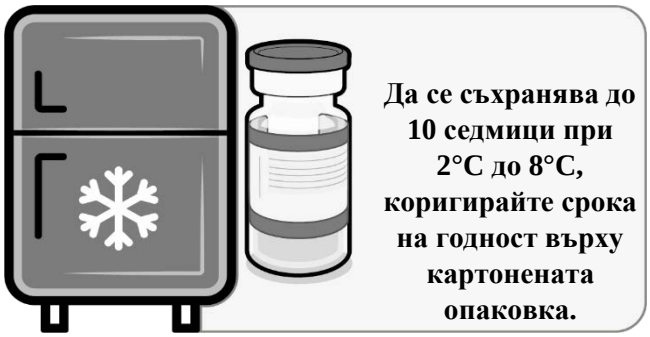
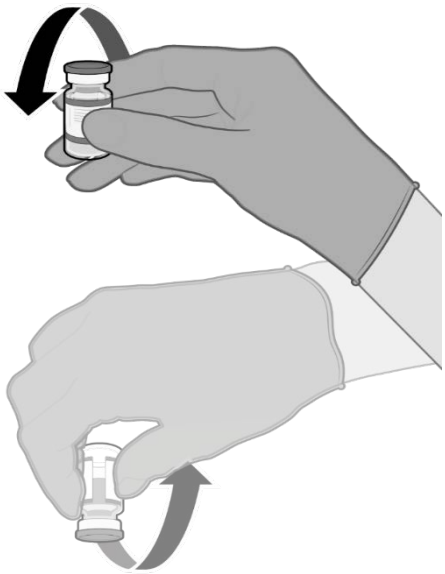
Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 е показана само при лица, получили преди това най-малкото курс на първична ваксинация срещу COVID-19.

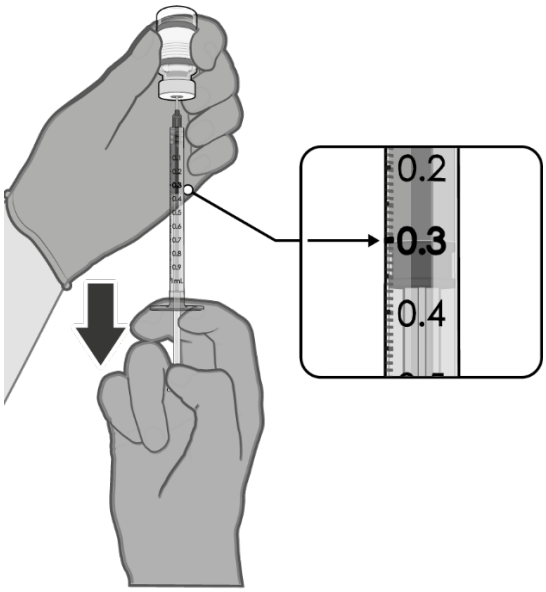
Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Указания за работа
Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 микрограма)/доза трябва да се приготви от медицински специалист, като се използва асептична техника, за да се гарантира стерилността на приготвената дисперсия.

ПРОВЕРКА НА ФЛАКОНА COMIRNATY ORIGINAL/OMICRON BA.4-5 (15/15 МИКРОГРАМА)/ДОЗА ИНЖЕКЦИОННА ДИСПЕРСИЯ (ЛИЦА НА 12 И ПОВЕЧЕ ГОДИНИ)	
	• Проверете дали флаконът е със сиво пластмасово капаче и сив контур, ограждащ етикета, и дали името на продукта е Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 микрограма)/доза инжекционна дисперсия. • Ако флаконът е със сиво пластмасово капаче и сив контур и името на продукта е Comirnaty 30 микрограма/доза инжекционна дисперсия или Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 микрограма)/доза инжекционна дисперсия, моля, направете справка с кратката характеристика на продукта за тази форма. • Ако флаконът е с лилаво пластмасово капаче, моля, направете справка с кратката характеристика на продукта за Comirnaty 30 микрограма/доза концентрат за инжекционна дисперсия. • Ако флаконът е с оранжево пластмасово капаче, моля, направете справка с кратката характеристика на продукта за Comirnaty 10 микрограма/доза концентрат за инжекционна дисперсия или Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 микрограма)/доза концентрат за инжекционна дисперсия. • Ако флаконът е с кафяво-червеникаво пластмасово капаче, моля, направете справка с кратката характеристика на продукта за Comirnaty 3 микрограма/доза концентрат за инжекционна дисперсия.

ПРЕДИ УПОТРЕБА НА COMIRNATY ORIGINAL/OMICRON BA.4-5 (15/15 МИКРОГРАМА)/ДОЗА ИНЖЕКЦИОННА ДИСПЕРСИЯ (ЛИЦА НА 12 И ПОВЕЧЕ ГОДИНИ)	
	• Ако многодозовият флакон се съхранява замразен, той трябва да се размрази преди употреба. Замразените флакони трябва да се пренесат в среда с температура 2°C до 8°C, за да се размразят; размразяването на една опаковка с 10 флакона може да отнеме 6 часа. Уверете се, че флаконите са напълно размразени преди употреба. • След преместване на флаконите за съхранение при 2°C до 8°C, коригирайте срока на годност върху картонената опаковка. • Неотворените флакони могат да се съхраняват до 10 седмици при 2°C до 8°C, без да се превишава отпечатаният срок на годност (Годен до:). • Възможен е друг вариант, при който единични замразени флакони може да се размразят за 30 минути при температура до 30°C. • Преди употреба неотвореният флакон може да се съхранява до 12 часа при температура до 30°C. С размразените флакони може да се работи в условия на стайна светлина.
	• Внимателно размесете, като обърнете флаконите 10 пъти. Не разклащайте. • Преди размесване размразената дисперсия може да съдържа бели до почти бели непрозрачни аморфни частици. • След размесване ваксината трябва да представлява бяла до почти бяла дисперсия без видими частици. Не използвайте ваксината при наличие на частици или промяна в цвета.

ПРИГОТВЯНЕ НА ИНДИВИДУАЛНИ ДОЗИ 0,3 ml COMIRNATY ORIGINAL/OMICRON BA.4-5 (15/15 МИКРОГРАМА)/ДОЗА ИНЖЕКЦИОННА ДИСПЕРСИЯ (ЛИЦА НА 12 И ПОВЕЧЕ ГОДИНИ)	
 **0,3 ml ваксина**	• Като използвате асептична техника, почистете запушалката на флакона с тампон за еднократна употреба, напоен с антисептичен разтвор. • Изтеглете 0,3 ml Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 Трябва да се използват спринцовки и/или игли с малък мъртъв (неизползваем) обем, за да се изтеглят 6 дози от един флакон. Комбинацията от спринцовка и игла с малък мъртъв обем трябва да има мъртъв обем не по-голям от 35 микролитра. Ако се използват стандартни спринцовки и игли, може да няма достатъчен обем за изтегляне на шест дози от един флакон. • Всяка доза трябва да съдържа 0,3 ml ваксина • Ако количеството на останалата във флакона ваксина не може да достави една цяла доза от 0,3 ml, изхвърлете флакона и излишния обем • Запишете съответните дата/час върху флакона. Изхвърлете неизползваната ваксина 12 часа след първото пробиване на запушалката на флакона.

Изхвърляне
Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Листовка: информация за потребителя

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 микрограма)/доза концентрат за инжекционна дисперсия
Деца на 5 до 11 години
иРНК ваксина срещу COVID-19 (нуклеозидно модифицирана)
COVID-19 mRNA Vaccine (nucleoside modified)
тозинамеран (tozinameran)/фамтозинамеран (famtozinameran)

▼Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която Вашето дете е получило. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да Ви бъде приложена тази ваксина, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.
- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Ако Вашето дете получи някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 да бъде приложена на Вашето дете
3. Как се прилага Comirnaty Original/Omicron BA.4-5
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Comirnaty Original/Omicron BA.4-5
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 и за какво се използва

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 е ваксина, която се използва за предпазване от заболяване от COVID-19, причинено от SARS-CoV-2. Прилага се на деца на възраст от 5 до 11 години.

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 е само за лица, получили преди това най-малкото курс на първична ваксинация срещу COVID-19.

Ваксината става причина имунната система (естествените защитни сили на организма) да произвежда антитела и кръвни клетки срещу вируса, като така осигурява защита срещу заболяване от COVID-19.

Тъй като Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 не съдържа вируса, за да създаде имунитет, тя не може да причини заболяване от COVID-19 на Вашето дете.

2. Какво трябва да знаете, преди Comirnaty да бъде приложена на Вашето дете

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 не трябва да се прилага
- ако Вашето дете е алергично към активното вещество или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки
Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди ваксината да бъде приложена на Вашето дете:

- ако има тежка алергична реакция или проблеми с дишането след инжектиране на някаква друга ваксина или след като му е била приложена Comirnaty или Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 в миналото.
- ако го притеснява процесът на ваксиниране или някога е припадало след поставяне на инжекция с игла.
- ако има тежко заболяване или инфекция с висока температура. Обаче Вашето дете може да бъде ваксинирано, ако има леко повишена температура или лека инфекция на горните дихателни пътища, като настинка.
- ако има проблем с кръвосъсирването, лесно получава синини или използва лекарство за предпазване от поява на кръвни съсиреци.
- ако има отслабена имунна система поради заболяване, например инфекция с HIV, или прием на лекарство, като кортикостероид, което повлиява имунната система.

Съществува повишен риск от миокардит (възпаление на сърдечния мускул) и перикардит (възпаление на външната обвивка на сърцето след ваксинация с Comirnaty (вж. точка 4). Тези заболявания могат да се развият до няколко дни след ваксинацията и предимно в рамките на 14 дни. Те са наблюдавани по-често след втората ваксинация и по-често при юноши и по-млади мъже. Рискът от миокардит и перикардит изглежда по-нисък при деца на възраст от 5 до 11 години в сравнение с тези на възраст от 12 до 17 години. След ваксинация трябва да бъдете бдителни за признаци на миокардит и перикардит, например задух, сърцебиене или болка в гърдите, и трябва незабавно да потърсите лекарска помощ, ако те настъпят.

Както всички ваксини, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 може да не защити напълно всички ваксинирани и не е известно колко дълго ще бъдете защитен(а).

Ефикасността на Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 може да е по-ниска при хора с отслабена имунна система. В тези случаи трябва да продължите да спазвате физическите предпазни мерки, за да помогнете за превенцията на COVID-19. Освен това близките Ви контактни лица трябва да бъдат ваксинирани, ако е подходящо. Обсъдете подходящите индивидуални препоръки с Вашия лекар.

Деца
Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 микрограма)/доза концентрат за инжекционна дисперсия не се препоръчва при деца на възраст под 5 години.

Други лекарства и Comirnaty Original/Omicron BA.4-5
Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако Вашето дете използва, наскоро е използвало или е възможно да използва други лекарства, или наскоро му е приложена някаква друга ваксина.

Бременност и кърмене
Ако Вашето дете е бременно, кажете на Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт, преди да му бъде приложена тази ваксина.

Все още липсват данни относно употребата на Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 по време на бременност. Все пак голям обем информация, получена от наблюдението на бременни жени, ваксинирани с първоначално разрешената за употреба ваксина Comirnaty през втория и третия триместър, не показва ваксинацията да има неблагоприятни ефекти върху бременността или новороденото. Макар че информацията за ефектите върху бременността или новороденото след ваксинация през първия триместър е ограничена, не се наблюдава промяна по отношение на риска от спонтанен аборт. Comirnaty Original/Omicron BA. 4-5 може да се прилага по време на бременност.

Все още липсват данни относно употребата на Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 в периода на кърмене. Все пак не се очакват ефекти върху кърменото новородено/кърмачето. Данните, получени от наблюдението на жени, които кърмят след ваксинация с първоначално разрешената за употреба ваксина Comirnaty, не показват риск от нежелани ефекти при кърмените новородени/кърмачета. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 може да се прилага в периода на кърмене.

Шофиране и работа с машини
Някои от ефектите на ваксината, упоменати в точка 4 (Възможни нежелани реакции) могат временно да повлияят способността за работа с машини или предприемане на дейности като каране на велосипед. Изчакайте, докато тези ефекти отшумят, преди възобновяване на дейностите, които изискват пълно внимание.

3. Как се прилага Comirnaty Original/Omicron BA.4-5

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 се прилага след разреждане като инжекция от 0,2 ml в мускул в горната част на ръката.

Comirnaty Original/Omicron BA. 4-5 може да се приложи най-малко 3 месеца след последната доза ваксина срещу COVID-19.

Comirnaty Original/Omicron BA. 4-5 е показана само за лица, получили преди това най-малкото курс на първична ваксинация срещу COVID-19.

Моля, попитайте Вашия медицински специалист, който ще поставя ваксината, дали отговаряте на условията и кога е подходящото време за бустер дозата.

За подробна информация относно курса на първична ваксинация при лица на възраст 5 до 11 години, моля, вижте листовката за Comirnaty 10 микрограма/доза концентрат за инжекционна дисперсия.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички ваксини, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Много чести нежелани реакции: могат да засегнат повече от 1 на 10 души
- на мястото на инжектиране: болка, оток
- умора
- главоболие
- болка в мускулите
- втрисане
- болка в ставите
- диария
- повишена температура

Чести нежелани реакции: могат да засегнат до 1 на 10 души
- гадене
- повръщане
- зачервяване на мястото на инжектиране („много чести“ при възраст 5 до 11 години)

Нечести нежелани реакции: могат да засегнат до 1 на 100 души
- уголемени лимфни възли (наблюдава се по-често след бустер дозата)
- неразположение
- болка в ръката
- безсъние
- сърбеж на мястото на инжектиране
- алергични реакции като обрив или сърбеж
- усещане за слабост или липса на енергия/сънливост
- намален апетит
- прекомерно изпотяване
- нощни изпотявания

Редки нежелани реакции: могат да засегнат до 1 на 1 000 души
- временно едностранно увисване на лицето
- алергични реакции като уртикария или подуване на лицето

Много редки нежелани реакции: може да засегнат до 1 на 10 000 души
- възпаление на сърдечния мускул (миокардит) или възпаление на външната обвивка на сърцето (перикардит), което може да доведе до задух, сърцебиене или болка в гърдите

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
- тежка алергична реакция
- обширен оток на ваксинирания крайник
- оток на лицето (подуване на лицето може да се появи при пациенти с дермален филър)
- кожна реакция, под формата на червени петна или обрив по кожата, който може да изглежда като „мишена“ или „биволско око“ с тъмно червен център, около който има по-светли червени кръгове (еритема мултиформе)
- необичайно усещане по кожата, като изтръпване или мравучкане (парестезия)
- намаляване на усещанията или чувствителността, особено на кожата (хипестезия)

Съобщаване на нежелани реакции
Ако Вашето дете получи някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V, и да включите партидния номер, ако е наличен. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Comirnaty Original/Omicron BA.4-5

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Следващата информация относно съхранението, срока на годност и работата е предназначена за медицински специалисти.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява във фризер при -90°C до -60°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Ваксината се получава замразена при -90°C до -60°C. След получаване замразената ваксина може да се съхранява или при -90°C до -60°C, или при 2°C до 8°C.

Когато се съхраняват замразени при -90°C до -60°C, опаковките с 10 флакона ваксина могат да се размразят при 2°C до 8°C за 4 часа, а единични флакони могат да се размразят при стайна температура (до 30°C) за 30 минути.

След като веднъж е изваден от фризера, неотвореният флакон може да се съхранява и транспортира в хладилник при 2°C до 8°C до 10 седмици, без да се превишава отпечатаният срок на годност (Годен до:). Върху картонената опаковка трябва да се отбележи новата дата, до която трябва да се изхвърли след съхранение при 2°C до 8°C. След като веднъж е размразена, ваксина не може да се замразява повторно.

Преди употреба неотворените флакони могат да се съхраняват до 12 часа при температура между 8°C и 30°C.

С размразените флакони може да се работи в условия на стайна светлина.

След разреждане, съхранявайте ваксината при 2°C до 30°C и я използвайте в рамките на 12 часа, което включва до 6 часа време за транспортиране. Изхвърлете неизползваната ваксина.

Не използвайте тази ваксина, ако забележите видими частици в разредената дисперсия или промяна в цвета.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Comirnaty Original/Omicron BA.4-5

- Активни вещества на иРНК ваксината срещу COVID-19: тозинамеран и фамтозинамеран. След разреждане флаконът съдържа 10 дози по 0,2 ml с 5 микрограма тозинамеран (оригинална) и5 микрограма фамтозинамеран (Omicron BA.4-5) на доза.
- Други съставки:
  - ((4-хидроксибутил)азанедиил)бис(хексан-6,1-диил)бис(2-хексилдеканоат) (ALC-0315)
  - 2-[(полиетиленгликол)-2000]-N,N-дитетрадецилацетамид (ALC-0159)
  - 1,2-дистеароил-sn-глицеро-3-фосфохолин (DSPC)
  - холестерол
  - трометамол
  - трометамолов хидрохлорид
  - захароза
  - вода за инжекции

Как изглежда Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 и какво съдържа опаковката
Ваксината е бяла до почти бяла дисперсия (pH: 6,9 – 7,9), доставяна в многодозов флакон с 10 дози – прозрачен флакон (стъкло тип I) 2 ml, с гумена запушалка и с алуминиева обкатка и отчупващо се оранжево пластмасово капаче.

Видове опаковки: 10 флакона или 195 флакона

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба
BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz

Германия
тел.: +49 6131 9084-0
факс: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

Производители
BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 - 19
55116 Mainz
Германия

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
2870 Puurs
Белгия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

България
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон
България
Тел: +359 2 970 4333

Česká republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420 283 004 111

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Deutschland
BioNTech Manufacturing GmbH
Tel: +49 6131 90840

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα
Pfizer Ελλάς A.E.
Τηλ.: +30 210 6785 800

España
Pfizer, S.L.
Tel: +34914909900

France
Pfizer
Tél +33 1 58 07 34 40

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +370 52 51 4000

Magyarország
Pfizer Kft
Tel: +36 1 488 3700

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 526 100

Nederland
Pfizer BV
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

România
Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Hrvatska
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland
Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0)1304 616161

Ísland
Icepharma hf
Simi: +354 540 8000

Italia
Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος
Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22 817690

Latvija
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel.: +371 670 35 775

Slovenija
Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel.: +386 (0) 1 52 11 400

Slovenská republika
Pfizer Luxembourg SARL,
organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland
Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige
Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom (Northern Ireland)
Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Дата на последно преразглеждане на листовката {ММ/ГГГГ}

Сканирайте кода с мобилно устройство, за да получите листовката на различни езици.

URL: www.comirnatyglobal.com

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата http://www.ema.europa.eu.

Тази листовка е налична на всички езици на ЕС/ЕИП на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Дозата Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 е 0,2 ml, прилагана интрамускулно.

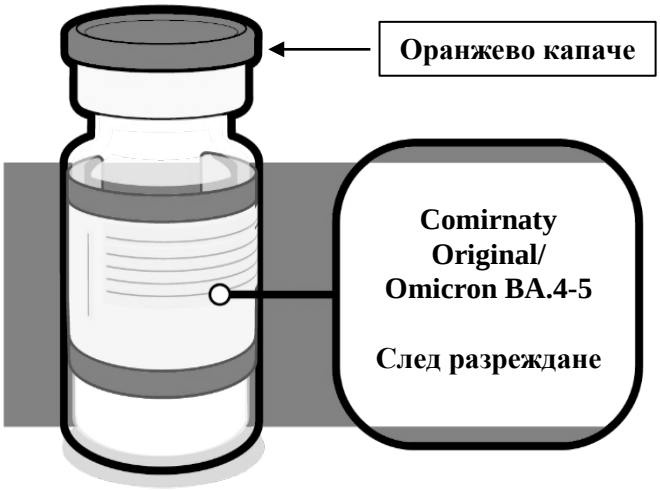
Трябва да има интервал от най-малко 3 месеца между приложението на Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 и предишната, последно приложена, доза ваксина срещу COVID-19.

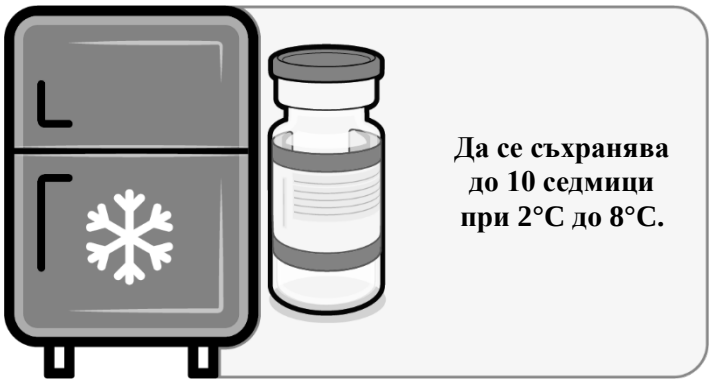
Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 е показана само при лица, получили преди това най-малкото курс на първична ваксинация срещу COVID-19.

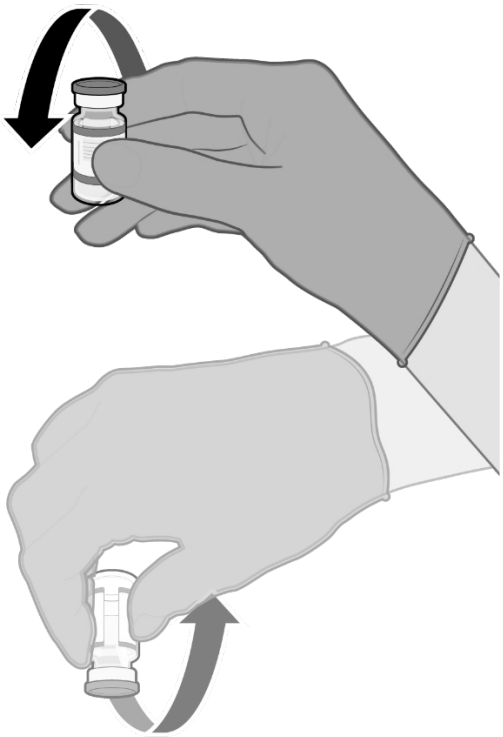
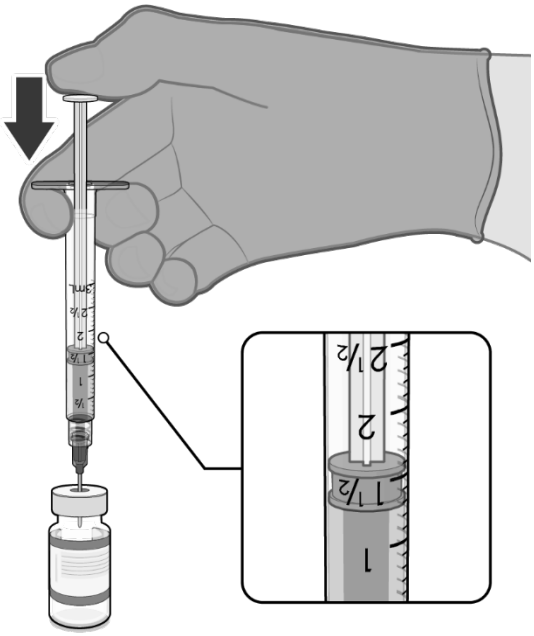
Проследимост

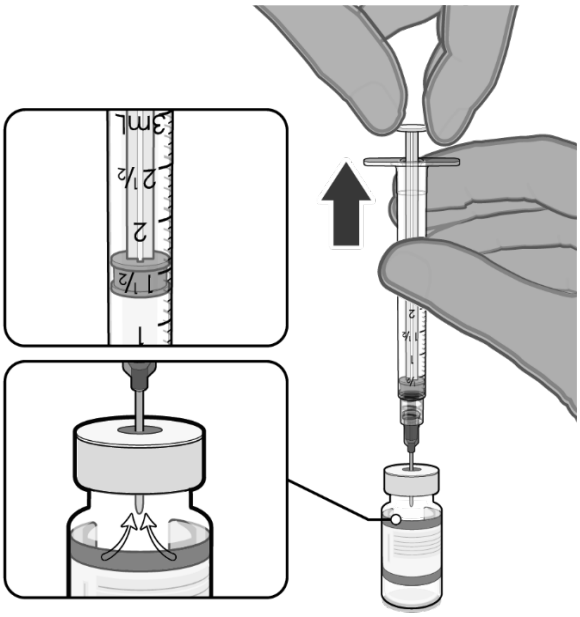
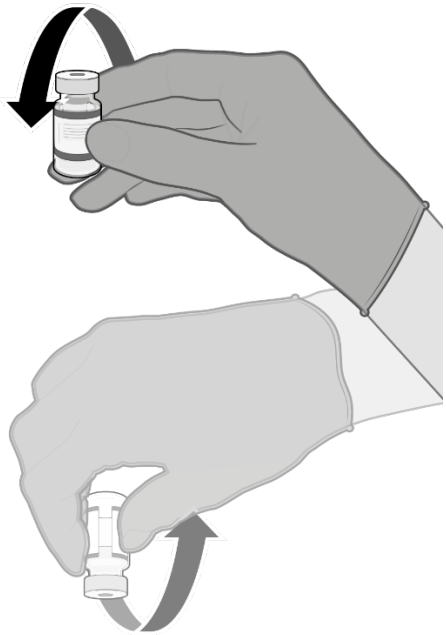
За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

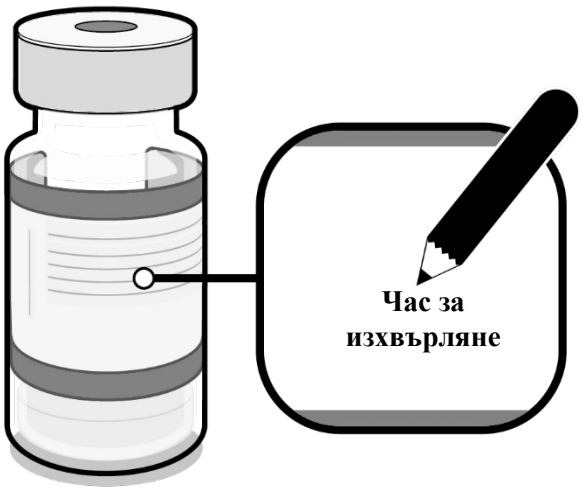
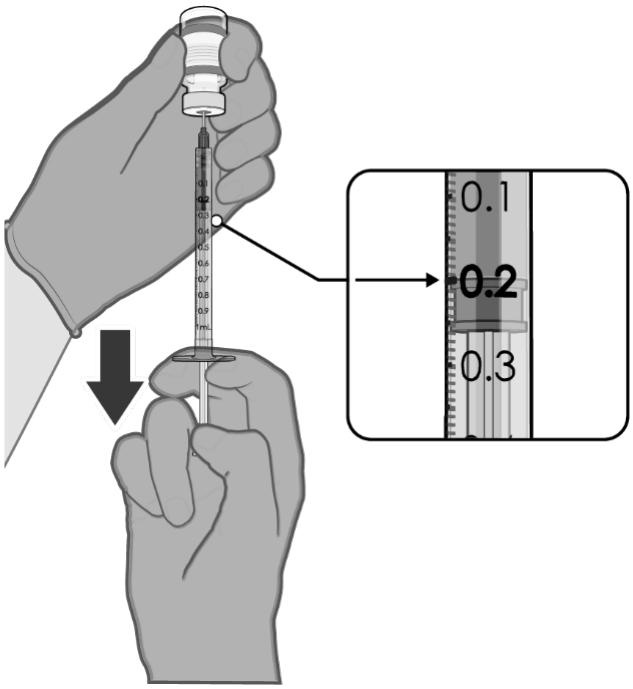
Указания за работа
Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 микрограма)/доза трябва да се приготви от медицински специалист, като се използва асептична техника, за да се гарантира стерилността на приготвената дисперсия.

ПРОВЕРКА НА ФЛАКОНА COMIRNATY ORIGINAL/OMICRON BA.4-5 (5/5 МИКРОГРАМА)/ДОЗА КОНЦЕНТРАТ ЗА ИНЖЕКЦИОННА ДИСПЕРСИЯ (ДЕЦА НА 5 ДО 11 ГОДИНИ)	
 **5/5 µg**	• Проверете дали флаконът е с оранжево пластмасово капаче и оранжев контур, ограждащ етикета, и дали името на продукта е Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 микрограма)/доза концентрат за инжекционна дисперсия. • Ако флаконът е с оранжево пластмасово капаче и оранжев контур и името на продукта е Comirnaty 10 микрограма/доза концентрат за инжекционна дисперсия, моля, направете справка с кратката характеристика на продукта за тази форма. • Ако флаконът е с лилаво пластмасово капаче, моля, направете справка с кратката характеристика на продукта за Comirnaty 30 микрограма/доза концентрат за инжекционна дисперсия. • Ако флаконът е със сиво пластмасово капаче, моля, направете справка с кратката характеристика на продукта за Comirnaty 30 микрограма/доза инжекционна дисперсия, Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 микрограма)/доза инжекционна дисперсия или Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 микрограма)/доза инжекционна дисперсия. • Ако флаконът е с кафяво-червеникаво пластмасово капаче, моля, направете справка с кратката характеристика на продукта за Comirnaty 3 микрограма/доза концентрат за инжекционна дисперсия.

ПРЕДИ УПОТРЕБА НА COMIRNATY ORIGINAL/OMICRON BA.4-5 (5/5 МИКРОГРАМА)/ДОЗА КОНЦЕНТРАТ ЗА ИНЖЕКЦИОННА ДИСПЕРСИЯ (ДЕЦА НА 5 ДО 11 ГОДИНИ)	
	• Ако многодозовият флакон се съхранява замразен, той трябва да се размрази преди употреба. Замразените флакони трябва да се пренесат в среда с температура 2°C до 8°C, за да се размразят; размразяването на една опаковка с 10 флакона може да отнеме 4 часа. Уверете се, че флаконите са напълно размразени преди употреба. • След преместване на флаконите за съхранение при 2°C до 8°C, коригирайте срока на годност върху картонената опаковка. • Неотворените флакони могат да се съхраняват до 10 седмици при 2°C до 8°C, без да се превишава отпечатаният срок на годност (Годен до:). • Възможен е също друг вариант, при който единични замразени флакони може да се размразят за 30 минути при температура до 30°C. • Преди употреба неотвореният флакон може да се съхранява до 12 часа при температура до 30°C. С размразените флакони може да се работи в условия на стайна светлина.

СМЕСВАНЕ ПРЕДИ РАЗРЕЖДАНЕ НА COMIRNATY ORIGINAL/OMICRON BA.4-5 (5/5 МИКРОГРАМА)/ДОЗА КОНЦЕНТРАТ ЗА ИНЖЕКЦИОННА ДИСПЕРСИЯ (ДЕЦА НА 5 ДО 11 ГОДИНИ)	
 **Внимателно 10 пъти**	• Оставете размразеният флакон да достигне стайна температура и внимателно го обърнете 10 пъти преди разреждане. Не разклащайте. • Преди разреждане размразената дисперсия може да съдържа бели до почти бели непрозрачни аморфни частици.
РАЗРЕЖДАНЕ НА COMIRNATY ORIGINAL/OMICRON BA.4-5 (5/5 МИКРОГРАМА)/ДОЗА КОНЦЕНТРАТ ЗА ИНЖЕКЦИОННА ДИСПЕРСИЯ (ДЕЦА НА 5 ДО 11 ГОДИНИ)	
 **1,3 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор**	• Размразената ваксина трябва да се разреди в нейния оригинален флакон с 1,3 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор, като се използва игла 21 G, или по-тънка, и асептична техника.

 **Изтеглете буталото до 1,3 ml, за да отстраните въздуха от флакона.**	• Изравнете налягането във флакона преди да извадите иглата от него, като изтеглите 1,3 ml въздух в изпразнената спринцовка на разредителя.
 **Внимателно 10 пъти**	• Внимателно обърнете разредената дисперсия 10 пъти. Не разклащайте. • Разредената ваксина трябва да представлява бяла до почти бяла дисперсия без видими частици. Не използвайте разредената ваксина при наличие на частици или промяна в цвета.

 **Запишете съответните дата и час.** **Да се използва в рамките на 12 часа след разреждане.**	• На разредените флакони трябва да бъдат отбелязани съответните дата и час. • След разреждане, съхранявайте при 2°C до 30°C и използвайте в рамките на 12 часа. • Не замразявайте или разклащайте разредената дисперсия. Ако е била поставена в хладилник, оставете разредената дисперсия да достигне стайна температура преди употреба.
ПРИГОТВЯНЕ НА ИНДИВИДУАЛНИ ДОЗИ 0,2 ml COMIRNATY ORIGINAL/OMICRON BA.4-5 (5/5 МИКРОГРАМА)/ДОЗА КОНЦЕНТРАТ ЗА ИНЖЕКЦИОННА ДИСПЕРСИЯ (ДЕЦА НА 5 ДО 11 ГОДИНИ)	
 **0,2 ml разредена ваксина**	• След разреждане флаконът съдържа 2,6 ml, от които могат да се изтеглят 10 дози по 0,2 ml. • Като използвате асептична техника, почистете запушалката на флакона с тампон за еднократна употреба, напоен с антисептичен разтвор. • Изтеглете 0,2 ml Comirnaty за деца на възраст 5 до 11 години. Трябва да се използват спринцовки и/или игли с малък мъртъв (неизползваем) обем, за да се изтеглят 10 дози от един флакон. Комбинацията от спринцовка и игла с малък мъртъв обем трябва да има мъртъв обем не по-голям от 35 микролитра. Ако се използват стандартни спринцовки и игли, може да няма достатъчен обем за изтегляне на десет дози от един флакон. • Всяка доза трябва да съдържа 0,2 ml ваксина • Ако количеството на останалата във флакона ваксина не може да достави една цяла доза от 0,2 ml, изхвърлете флакона и излишния обем • Изхвърлете неизползваната ваксина в рамките на 12 часа след разреждане.

Изхвърляне
Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.