

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Comirnaty concentrat pentru dispersie injectabilă
Vaccin de tip ARNm COVID-19 (cu nucleozide modificate)

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Acesta este un flacon multidoză și trebuie diluat înainte de utilizare.

După diluare, un flacon (0,45 ml) conține 6 doze a câte 0,3 ml, vezi pct. 4.2 și 6.6.

1 doză (0,3 ml) conține 30 micrograme de vaccin de tip ARNm COVID-19 (înglobat în nanoparticule lipidice).

ARN mesager (ARNm) monocatenar cu capăt 5', produs prin utilizarea unei transcripții *in vitro* aceluare, de la modele de ADN corespunzătoare, cu codificarea proteinei S (spike) virale a SARS-CoV-2.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru dispersie injectabilă (concentrat steril).
Vaccinul este o dispersie congelată, de culoare albă până la aproape albă (pH: 6,9-7,9).

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Comirnaty este indicat pentru imunizare activă pentru prevenirea bolii COVID-19 cauzate de virusul SARS-CoV-2, la persoane cu vârsta de 12 ani și peste.

Utilizarea acestui vaccin trebuie să țină cont de recomandările oficiale.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Persoane cu vârsta de 12 ani și peste

Comirnaty se administrează intramuscular după diluare, sub forma unei scheme cu 2 doze (a câte 0,3 ml). Se recomandă ca a doua doză să fie administrată la interval de 3 săptămâni după prima doză (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Nu sunt disponibile date privind interschimbabilitatea Comirnaty cu alte vaccinuri împotriva bolii COVID-19 pentru completarea schemei de vaccinare. Persoanelor cărora li s-a administrat o doză de Comirnaty trebuie să li se administreze a doua doză de Comirnaty pentru completarea schemei de vaccinare.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Comirnaty la participanții copii și adolescenți cu vârsta sub 12 ani nu au fost încă stabilite. Sunt disponibile date limitate.

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la vârstnici cu vârsta ≥ 65 ani.

Mod de administrare

Comirnaty trebuie administrat intramuscular după diluare (vezi pct. 6.6).

După diluare, flacoanele de Comirnaty conțin șase doze de 0,3 ml de vaccin. Pentru a extrage șase doze dintr-un singur flacon, trebuie utilizate seringi și/sau ace cu spațiu mort redus. Spațiul mort redus al seringii combinat cu spațiul mort redus al acului nu trebuie să depășească un volum de 35 microlitri. Dacă se utilizează seringi și ace standard, este posibil să nu existe un volum suficient pentru a extrage a șasea doză dintr-un singur flacon. Indiferent de tipul de seringă și de ac:

- Fiecare doză trebuie să conțină 0,3 ml de vaccin.
- În cazul în care cantitatea de vaccin rămasă în flacon nu poate furniza o doză integrală de 0,3 ml, flaconul și orice volum în exces trebuie eliminate.
- Excesul de vaccin din mai multe flacoane nu trebuie cumulat.

Locul preferat este mușchiul deltoid, în partea superioară a brațului.

Vaccinul nu trebuie injectat intravascular, subcutanat sau intradermic.

Vaccinul nu trebuie amestecat cu alte vaccinuri sau medicamente în aceeași seringă.

Pentru măsurile de precauție care trebuie luate înainte de administrarea vaccinului, vezi pct. 4.4.

Pentru instrucțiuni privind decongelarea, manipularea și eliminarea vaccinului, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Recomandări generale

Hipersensibilitate și anafilaxie

Au fost raportate evenimente de anafilaxie. Trebuie să fie întotdeauna disponibile un tratament medical și o supraveghere adecvate, în caz de reacție de tip anafilactic după administrarea vaccinului.

Se recomandă monitorizarea atentă timp de cel puțin 15 minute după vaccinare. Persoanelor care au manifestat anafilaxie la prima doză de Comirnaty nu trebuie să li se administreze a doua doză de vaccin.

Reacții asociate cu anxietatea

În asociere cu vaccinarea pot surveni reacții asociate cu anxietatea, incluzând reacții vasovagale (sincopă), hiperventilație sau reacții asociate stresului, ca răspuns psihogen la administrarea injecției cu acul. Este importantă luarea măsurilor de precauție, pentru evitarea leziunilor cauzate de leșin.

Boală concomitentă

Vaccinarea trebuie amânată la persoanele cu boală acută severă, însoțită de febră sau cu infecție acută. Prezența unei infecții minore și/sau a febrei scăzute nu constituie un motiv de amânare a vaccinării.

Trombocitopenie și tulburări de coagulare

În mod similar altor injecții intramusculare, vaccinul trebuie administrat cu prudență persoanelor cărora li se administrează tratament anticoagulant sau celor cu trombocitopenie sau orice tulburare de coagulare (de exemplu hemofilie), întrucât în urma administrării intramusculare la aceste persoane pot să apară hemoragii sau echimoze.

Persoane imunocompromise

Eficacitatea, siguranța și imunogenitatea vaccinului nu au fost evaluate la persoane imunocompromise, inclusiv cele cărora li se administrează tratament imunosupresor. Eficacitatea Comirnaty poate fi diminuată la persoanele imunocompromise.

Durata protecției

Durata protecției oferite de vaccin este necunoscută și este încă în curs de a fi determinată prin studii clinice aflate în desfășurare.

Limite ale eficacității vaccinului

La fel ca în cazul oricărui vaccin, este posibil ca vaccinarea cu Comirnaty să nu le ofere protecție tuturor persoanelor vaccinate. Este posibil ca persoanele să nu fie pe deplin protejate înainte de 7 zile după a doua doză de vaccin.

Excipienți

Acest vaccin conține potasiu mai puțin de 1 mmol (39 mg) per doză, adică practic „nu conține potasiu”.

Acest vaccin conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile.

Administrarea Comirnaty concomitent cu alte vaccinuri nu a fost studiată.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Experiența legată de utilizarea Comirnaty la femeile gravide este limitată. Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte asupra sarcinii, dezvoltării embrio-fetale, nașterii sau dezvoltării postnatale (vezi pct. 5.3). Administrarea Comirnaty în timpul sarcinii trebuie avută în vedere numai dacă beneficiile potențiale depășesc orice riscuri potențiale pentru mamă și făt.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă Comirnaty se excretă în laptele uman.

Fertilitatea

Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Comirnaty nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, este posibil ca unele dintre reacțiile menționate la pct. 4.8 să afecteze temporar capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Siguranța Comirnaty a fost evaluată la participanți cu vârsta minimă de 12 ani, în 2 studii clinice care au inclus 22875 participanți (dintre care 21744 participanți cu vârsta minimă de 16 ani și 1131 adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și 15 ani) cărora li s-a administrat cel puțin o doză de Comirnaty.

Profilul global de siguranță al Comirnaty la adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și 15 ani a fost similar celui observat la participanții cu vârsta minimă de 16 ani.

Participanți cu vârsta minimă de 16 ani

În Studiul 2 s-a administrat cel puțin 1 doză de Comirnaty unui număr total de 21720 participanți cu vârsta minimă de 16 ani, iar placebo s-a administrat unui număr total de 21728 participanți cu vârsta minimă de 16 ani (incluzând 138, respectiv 145 adolescenți cu vârste de 16 și 17 ani, în grupurile cu administrare de vaccin, respectiv placebo). S-au administrat 2 doze de Comirnaty unui număr total de 20519 participanți cu vârsta minimă de 16 ani.

La momentul analizei din Studiul 2, un număr total de 19067 participanți (9531 din grupul cu administrare de Comirnaty și 9536 din grupul cu administrare de placebo), cu vârsta minimă de 16 ani, au fost evaluați din punct de vedere al siguranței, timp de cel puțin 2 luni după a doua doză de Comirnaty. Acest grup a inclus un număr total de 10727 participanți cu vârsta cuprinsă între 16 și 55 ani (5350 din grupul cu administrare de Comirnaty și 5377 din grupul cu administrare de placebo) și un număr total de 8340 participanți cu vârsta minimă de 56 ani (4181 din grupul cu administrare de Comirnaty și 4159 din grupul cu administrare de placebo).

La participanții cu vârsta minimă de 16 ani cele mai frecvente reacții adverse au fost durere la nivelul locului de administrare a injecției (>80%), fatigabilitate (>60%), cefalee (>50%), mialgie și frisoane (>30%), artralgie (>20%), febră și tumefiere la nivelul locului de administrare a injecției (>10%), iar acestea au fost de regulă ușoare sau moderate ca intensitate și s-au remis în decurs de câteva zile de la vaccinare. O frecvență puțin mai scăzută a evenimentelor de reactivitate a fost asociată cu vârsta mai înaintată.

Profilul de siguranță la 545 participanți cu vârsta minimă de 16 ani cărora li s-a administrat Comirnaty și care erau seropozitivi pentru SARS-CoV-2 la momentul inițial a fost similar celui observat la populația generală.

Adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și 15 ani

În cadrul unei analize a Studiului 2, pe baza datelor colectate până la data limită de 13 martie 2021, 2260 adolescenți (1131 Comirnaty și 1129 placebo) aveau vârsta cuprinsă între 12 și 15 ani. Dintre aceștia, 1308 adolescenți (660 Comirnaty și 648 placebo) au fost monitorizați timp de cel puțin 2 luni după ce li s-a administrat a doua doză de Comirnaty. Evaluarea siguranței în Studiul 2 este în curs de desfășurare.

Reacțiile adverse cele mai frecvente la adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și 15 ani au fost durere la locul de administrare a injecției (>90%), fatigabilitate și cefalee (>70%), mialgie și frisoane (>40%), artralgie și febră (>20%).

Lista reacțiilor adverse din studiile clinice și din experiența ulterioară autorizării la persoane cu vârsta minimă de 12 ani, sub formă de tabel

Reacțiile adverse observate în timpul studiilor clinice sunt prezentate mai jos în funcție de următoarele categorii de frecvență:

Foarte frecvente ($\geq 1/10$),

Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$),

Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$),

Rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$),

Foarte rare ($< 1/10000$),

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 1: Reacții adverse din studiile clinice efectuate cu Comirnaty și din experiența ulterioară autorizării la persoane cu vârsta minimă de 12 ani

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente (≥1/10)	Frecvente (≥1/100 și <1/10)	Mai puțin frecvente (≥1/1000 și <1/100)	Rare (≥1/10000 și <1/1000)	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
Tulburări hematologice și limfatice			Limfadenopatie		
Tulburări ale sistemului imunitar			Reacții de hipersensibilitate (de exemplu erupție cutanată tranzitorie, prurit, urticarie ^a , angioedem ^a)		Anafilaxie
Tulburări psihice			Insomnie		
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee			Paralizie facială periferică acută ^b	
Tulburări gastro-intestinale	Diaree ^c	Greață; vărsături ^c			
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Artralgie; Mialgie		Durere la nivelul extremităților ^d		
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Durere la nivelul locului de administrare a injecției; Fatigabilitate; Frisoane; Febră; ^e Tumeferie la nivelul locului de administrare a injecției	Eritem la nivelul locului de administrare a injecției	Stare generală de rău; prurit la nivelul locului de administrare a injecției		

a. Categoria de frecvență pentru urticarie și angioedem a fost „Rare”.

b. Pe perioada de urmărire pentru evaluarea siguranței din cadrul studiului clinic și până la data de 14 noiembrie 2020, paralizia facială periferică acută a fost raportată la patru participanți din grupul cu administrare de vaccin de tip ARNm COVID-19. Paralizia facială a debutat în Ziua 37 după Doza 1 (participantului respectiv nu i se administrase Doza 2) și în Zilele 3, 9 și 48 după Doza 2. Nu au fost raportate cazuri de paralizie facială periferică acută în grupul cu administrare de placebo.

c. Reacție adversă identificată ulterior autorizării.

d. Se referă la brațul în care s-a administrat vaccinul.

e. S-a observat o frecvență mai crescută de apariție a febrei după a doua doză.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#) și să includă seria/lotul, dacă sunt disponibile.

4.9 Supradozaj

Sunt disponibile date privind supradozajul de la 52 participanți incluși în studiul clinic cărora, din cauza unei erori de diluare, li s-au administrat 58 micrograme de Comirnaty. Persoanele vaccinate nu au raportat o creștere a reactivității sau a reacțiilor adverse.

În caz de supradozaj, se recomandă monitorizarea funcțiilor vitale și, posibil, administrarea unui tratament simptomatic.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: vaccinuri, alte vaccinuri virale, codul ATC: J07BX03

Mecanism de acțiune

ARN-ul mesager cu nucleozide modificate din compoziția Comirnaty este înglobat în nanoparticule lipidice, care permit eliberarea ARN-ului nereplicant în celulele gazdă, pentru a direcționa exprimarea tranzitorie a antigenului S SARS-CoV-2. ARNm transmite codurile pentru toată lungimea antigenului S ancorat de membrană, cu mutații în două puncte la nivelul helixului central. Mutația acestor doi aminoacizi în prolină blochează antigenul S într-o conformație prefuziune preferată antigenic. Vaccinul determină atât răspunsuri ale anticorpilor neutralizanți, cât și răspunsuri imunitare celulare față de antigenul S (spike), care pot contribui la protecția împotriva bolii COVID-19.

Eficacitate

Studiul 2 este un studiu multicentric, multinațional, de fază 1/2/3, randomizat, controlat cu placebo, de stabilire a dozei, în regim orb pentru observator, de selectare a vaccinului candidat și de evaluare a eficacității, efectuat la participanți cu vârsta minimă de 12 ani. Randomizarea a fost stratificată în funcție de vârstă: 12 până la 15 ani, 16 până la 55 ani sau 56 ani și peste, cu un procent minim de 40% dintre participanți în stratul de sondaj statistic de ≥ 56 ani. Din studiu au fost excluși participanții imunocompromiși și cei care au fost diagnosticați anterior cu boală COVID-19, clinic sau microbiologic. Participanții cu boală preexistentă stabilă, definită ca o boală care nu a necesitat o modificare semnificativă a tratamentului sau spitalizare pentru agravarea bolii în intervalul de 6 săptămâni anterior înrolării, au fost incluși, întrucât erau participanți cu infecție stabilă cunoscută cu virusul imunodeficienței umane (HIV), virusul hepatitic C (VHC) sau virusul hepatitic B (VHB).

Eficacitate la participanți cu vârsta de 16 ani și peste

În etapa de fază 2/3 a Studiului 2, pe baza datelor colectate până la 14 noiembrie 2020, aproximativ 44000 participanți au fost randomizați în proporții egale și urma să li se administreze 2 doze de vaccin de tip ARNm COVID-19 sau placebo, la interval de 21 zile. Analizele de eficacitate au inclus participanți cărora li s-a administrat a doua doză în interval de 19 până la 42 zile de la prima doză. La majoritatea persoanelor vaccinate (93,1%), a doua doză a fost administrată la interval de 19 zile până la 23 zile după Doza 1. S-a planificat monitorizarea participanților timp de până la 24 luni după Doza 2, pentru evaluări de siguranță și eficacitate împotriva bolii COVID-19. În studiul clinic, participanților li s-a solicitat să respecte un interval minim de 14 zile înainte și după administrarea

unui vaccin antigripal, pentru a li se putea administra placebo sau vaccin de tip ARNm COVID-19. În studiul clinic, participanților li s-a solicitat să respecte un interval minim de 60 zile înainte sau după administrarea de medicamente pe bază de sânge/plasmă sau imunoglobuline, în cadrul studiului și până la finalizarea acestuia, pentru a li se putea administra placebo sau vaccin de tip ARNm COVID-19.

Populația pentru analiza criteriului final principal de evaluare a eficacității a inclus 36621 participanți cu vârsta minimă de 12 ani (18242 în grupul cu administrare de vaccin de tip ARNm COVID-19 și 18379 în grupul cu administrare de placebo), fără dovezi de infecție anterioară cu SARS-CoV-2 până la 7 zile după administrarea celei de-a doua doze. În plus, 134 participanți aveau vârsta cuprinsă între 16 și 17 ani (66 în grupul cu administrare de vaccin de tip ARNm COVID-19 și 68 în grupul cu administrare de placebo) și 1616 participanți aveau vârsta de 75 ani și peste (804 în grupul cu administrare de vaccin de tip ARNm COVID-19 și 812 în grupul cu administrare de placebo).

La momentul analizei principale de eficacitate, participanții fuseseră monitorizați pentru boală COVID-19 simptomatică timp de 2214 persoană-ani în total în grupul cu administrare de vaccin de tip ARNm COVID-19 și timp de 2222 persoană-ani în total în grupul cu administrare de placebo.

Nu au existat diferențe clinice semnificative în ceea ce privește eficacitatea globală a vaccinului la participanții care prezentau risc de boală COVID-19 severă, incluzând participanții cu 1 sau mai multe comorbidități care determină creșterea riscului de boală COVID-19 severă (de exemplu astm bronșic, indice de masă corporală (IMC) ≥ 30 kg/m², boală pulmonară cronică, diabet zaharat, hipertensiune arterială).

Informațiile privind eficacitatea vaccinului sunt prezentate în Tabelul 2.

Tabelul 2: Eficacitatea vaccinului – Prima apariție a bolii COVID-19 începând cu 7 zile după Doza 2, în funcție de subgrupa de vârstă – participanți fără dovezi de infecție înainte de 7 zile după Doza 2 – populație evaluabilă din punctul de vedere al eficacității (7 zile)

Prima apariție a bolii COVID-19 începând cu 7 zile după Doza 2 la participanți fără dovezi de infecție anterioară cu SARS-CoV-2 *			
Subgrupă	Vaccin de tip ARNm COVID-19 N^a=18198 cazuri n¹^b Timp de monitorizare^c (n²^d)	Placebo N^a=18325 cazuri n¹^b Timp de monitorizare^c (n²^d)	Eficacitatea vaccinului % (Î 95%)^e
Toți participanții	8 2,214 (17411)	162 2,222 (17511)	95,0 (90,0; 97,9)
16 până la 64 ani	7 1,706 (13549)	143 1,710 (13618)	95,1 (89,6; 98,1)
65 ani și peste	1 0,508 (3848)	19 0,511 (3880)	94,7 (66,7; 99,9)
65 până la 74 ani	1 0,406 (3074)	14 0,406 (3095)	92,9 (53,1; 99,8)
75 ani și peste	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1; 100,0)

Notă: cazurile confirmate au fost determinate prin reacție de polimerizare în lanț cu revers-transcriptază (RT-PCR) și cel puțin 1 simptom care sugerează boală COVID-19*. [Definiția cazurilor: (cel puțin 1 dintre) febră, tuse nou apărută sau intensificare a tusei existente, dificultăți la respirație nou apărute sau intensificare a dificultăților existente, frisoane, dureri musculare nou apărute sau intensificare a durerilor existente, pierdere a gustului sau mirosului nou apărută, odinofagie, diaree sau vărsături.]

* Participanții fără dovezi serologice sau virusologice (înainte de 7 zile după administrarea ultimei doze) de infecție anterioară cu SARS-CoV-2 (adică rezultat negativ la anticorpii de legare N [ser] la Vizita 1 și

SARS-CoV-2 nedetectat prin teste de amplificare a acidului nucleic (NAAT) [frotiu nazal] la Vizitele 1 și 2) și cu rezultat negativ la NAAT (frotiu nazal) la orice vizită neprogramată înainte de 7 zile după Doza 2 au fost incluși în analiză.

- a. N = Număr de participanți în grupul specificat.
- b. n1 = Număr de participanți care corespund definiției pentru criteriul final de evaluare.
- c. Timp total de monitorizare în 1000 persoană-ani pentru criteriul final de evaluare dat, la toți participanții din fiecare grup cu risc pentru criteriul final de evaluare respectiv. Perioada de acumulare a cazurilor de boală COVID-19 este cuprinsă între 7 zile după Doza 2 și finalul perioadei de monitorizare.
- d. n2 = Număr de participanți cu risc pentru criteriul final de evaluare respectiv.
- e. Intervalul de încredere (Î) pentru eficacitatea vaccinului este derivat prin metoda Clopper și Pearson ajustată pentru timpul de monitorizare. Î nu este ajustat pentru multiplicitate.

Eficacitatea vaccinului de tip ARNm COVID-19 în prevenirea primei apariții a bolii COVID-19 începând cu 7 zile după Doza 2, comparativ cu placebo, a fost de 94,6% (interval de încredere 95%: 89,6%-97,6%) la participanții cu vârsta minimă de 16 ani, cu sau fără dovezi de infecție anterioară cu SARS-CoV-2.

În plus, analizele în funcție de subgrupă ale criteriului final principal de evaluare a eficacității au arătat estimări punctuale similare ale eficacității în grupurile clasificate pe sexe, origine etnică și participanți cu comorbidități medicale asociate cu risc crescut de forme severe de boală COVID-19.

Eficacitate și imunogenitate la adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și 15 ani

În cadrul unei analize a Studiului 2 la adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și 15 ani, fără dovezi de infecție anterioară, nu au existat cazuri la 1005 participanți cărora li s-a administrat vaccinul și au existat 16 cazuri din 978 participanți cărora li s-a administrat placebo. Estimarea punctuală a eficacității este 100% (interval de încredere 95%: 75,3; 100,0). La participanții cu sau fără dovezi de infecție anterioară au existat 0 cazuri din cei 1119 participanți cărora li s-a administrat vaccinul și 18 cazuri din cei 1110 participanți cărora li s-a administrat placebo. De asemenea, acest lucru arată că estimarea punctuală pentru eficacitate este 100% (interval de încredere 95%: 78,1; 100,0).

În Studiul 2, a fost efectuată o analiză a titrurilor neutralizante SARS-CoV-2 la 1 lună după doza 2 la un subset de participanți selectați aleatoriu, care au prezentat dovezi serologice sau virusologice de infecție anterioară cu SARS-CoV-2 până la 1 lună după doza 2, comparând răspunsul la adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și 15 ani (n = 190) cu participanții cu vârsta cuprinsă între 16 și 25 ani (n = 170).

Proporția mediei geometrice a titrurilor (MGT) în grupa de vârstă 12-15 ani comparativ cu grupa de vârstă 16-25 ani a fost 1,76, cu un Î 95% bilateral de 1,47 până la 2,10. Prin urmare, criteriul de non-inferioritate de 1,5 ori a fost îndeplinit, întrucât limita inferioară a Î 95% bilateral pentru raportul mediei geometrice [RMG] a fost >0,67.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Comirnaty la copii și adolescenți în profilaxia bolii COVID-19 (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

Acest medicament a fost autorizat conform unei proceduri numite „aprobare condiționată”. Aceasta înseamnă că sunt așteptate date suplimentare referitoare la acest medicament. Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui informațiile noi privind acest medicament cel puțin o dată pe an și acest RCP va fi actualizat, după cum va fi necesar.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Nu este cazul.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale privind toxicitatea după doze repetate și toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării.

Toxicitate generală

La șobolanii cărora li s-a administrat Comirnaty intramuscular (3 doze recomandate la om integrale, o dată pe săptămână, generând concentrații relativ mai crescute la șobolani, din cauza diferențelor de greutate corporală) s-au evidențiat unele edeme și eriteme la nivelul locului de administrare a injecției și creșteri ale numărului de leucocite (incluzând bazofile și eozinofile), fapt ce este în concordanță cu un răspuns inflamator, precum și vacuolizare a hepatocitelor portale, fără dovezi de leziune hepatică. Toate efectele au fost reversibile.

Genotoxicitate/carcinogenitate

Nu s-au efectuat studii de genotoxicitate sau de carcinogenitate. Nu se anticipează potențial genotoxic pentru componentele vaccinului (lipide și ARNm).

Toxicitate asupra funcției de reproducere

Toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării a fost investigată la șobolan, în cadrul unui studiu combinat de toxicitate asupra fertilității și dezvoltării, în cadrul căruia femelele de șobolan li s-a administrat Comirnaty intramuscular înainte de montă și în perioada de gestație (li s-au administrat 4 doze recomandate la om integrale, care generează concentrații relativ mai crescute la șobolan, din cauza diferențelor de greutate corporală, în intervalul dintre ziua 21 pre-montă și ziua gestațională 20). Răspunsurile anticorpilor neutralizanți împotriva SARS-CoV-2 au fost prezente la femelele-mame începând din perioada de dinainte de montă și până la finalul studiului, în ziua postnatală 21, precum și la fete și pui. Nu au existat efecte asociate vaccinului asupra fertilității femelelor, sarcinii sau dezvoltării embrio-fetale sau a puilor. Nu sunt disponibile date cu Cominarty privind transferul placentar al vaccinului sau excreția în lapte.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

((4-hidroxiutil)azanediil)bis(hexan-6,1-diil)bis(2-hexildecanoat) (ALC-0315)

2-[(polietilenglicol)-2000]-N,N-ditetradecilacetamidă (ALC-0159)

1,2-Distearoil-sn-glicero-3-fosfocolină (DSPC)

Colesterol

Clorură de potasiu

Dihidrogenofosfat de potasiu

Clorură de sodiu

Fosfat disodic dihidrat

Sucroză

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

Flaconul nedeschis

Flaconul congelat

6 luni, la temperaturi cuprinse între -90°C și -60°C

În cadrul intervalului de valabilitate de 6 luni, flacoanele nedeschise pot fi păstrate și transportate la temperaturi cuprinse între -25°C și -15°C pentru o perioadă unică de până la 2 săptămâni și reintroduse la temperaturi cuprinse între -90°C și -60°C.

Flaconul decongelat

1 lună la temperaturi cuprinse între 2°C și 8°C

În cadrul intervalului de valabilitate de 1 lună la temperaturi cuprinse între 2°C și 8°C, se pot alocă până la 12 ore pentru transport.

Înainte de utilizare, flaconul nedeschis poate fi păstrat timp de până la 2 ore, la temperaturi de până la 30°C.

După decongelare, vaccinul nu trebuie recongelat.

Gestionarea variațiilor de temperatură după scoaterea de la congelator

Datele de stabilitate indică faptul că flaconul nedeschis este stabil timp de până la:

- 24 de ore, în condiții de păstrare la temperaturi cuprinse între -3°C și 2°C
- 4 ore în total, în condiții de păstrare la temperaturi cuprinse între 8°C și 30°C; această perioadă include cele 2 ore de păstrare la temperaturi de până la 30°C menționate mai sus

Aceste informații servesc drept recomandări pentru profesioniștii din domeniul sănătății, numai în eventualitatea unor variații de temperatură temporare.

Transferul flacoanelor congelate păstrate la temperaturi extrem de scăzute (< -60°C)

- Tăvile cu flacoane cu capacul închis, conținând 195 flacoane, scoase din congelatorul cu temperaturi extrem de scăzute (< -60°C), pot fi menținute la temperaturi de până la 25°C timp de până la 5 minute.
- Tăvile cu flacoane cu capacul deschis sau tăvile cu flacoane conținând mai puțin de 195 flacoane, scoase din congelatorul cu temperaturi extrem de scăzute (< -60°C), pot fi lăsate la temperaturi de până la 25°C timp de până la 3 minute.
- După ce tăvile cu flacoane sunt reintroduse în congelator, ulterior expunerii la temperaturi de până la 25°C, acestea trebuie să rămână în congelator timp de cel puțin 2 ore, înainte de a putea fi scoase din nou.

Transferul flacoanelor congelate păstrate la temperaturi cuprinse între -25°C și -15°C

- Tăvile cu flacoane cu capacul închis, conținând 195 flacoane, scoase din congelator (între -25°C și -15°C), pot fi menținute la temperaturi de până la 25°C timp de până la 3 minute.
- Tăvile cu flacoane cu capacul deschis sau tăvile cu flacoane conținând mai puțin de 195 flacoane, scoase din congelator (între -25°C și -15°C), pot fi lăsate la temperaturi de până la 25°C timp de până la 1 minut.

După ce un flacon a fost scos din tava cu flacoane, trebuie decongelat pentru utilizare.

Medicamentul diluat

Stabilitatea fizico-chimică în timpul utilizării, inclusiv în timpul transportului, a fost demonstrată pentru 6 ore, la temperaturi cuprinse între 2°C și 30°C după diluarea cu clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluție injectabilă. Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat, exceptând situația în care metoda de diluare înlătură riscul de contaminare microbiană. Dacă nu este utilizat imediat, timpii și condițiile de păstrare în timpul utilizării constituie responsabilitatea utilizatorului.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la congelator, la temperaturi cuprinse între -90°C și -60°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

În timpul perioadei de păstrare, expunerea la lumina din încăpere trebuie redusă la minimum, iar expunerea la lumina solară directă și la radiațiile ultraviolete trebuie evitată. Flacoanele decongelate pot fi manipulate în condițiile de iluminare din încăpere.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după decongelare și diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon multidoză, de 2 ml, transparent (sticlă de tip I) prevăzut cu dop (cauciuc bromobutitic sintetic) și capac detașabil, fără filet, din plastic, cu sigiliu din aluminiu. Fiecare flacon conține 6 doze, vezi pct. 6.6.

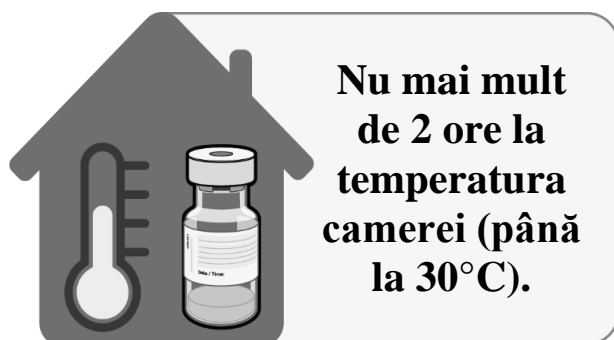
Mărime de ambalaj: 195 flacoane

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Instrucțiuni de manipulare

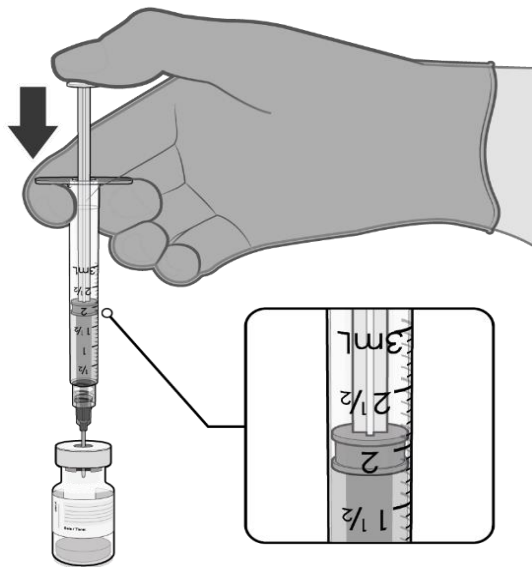
Comirnaty trebuie preparat de către un profesionist din domeniul sănătății, utilizând o tehnică aseptică, pentru a asigura sterilitatea dispersiei preparate.

DECONGELARE ÎNAINTE DE DILUARE



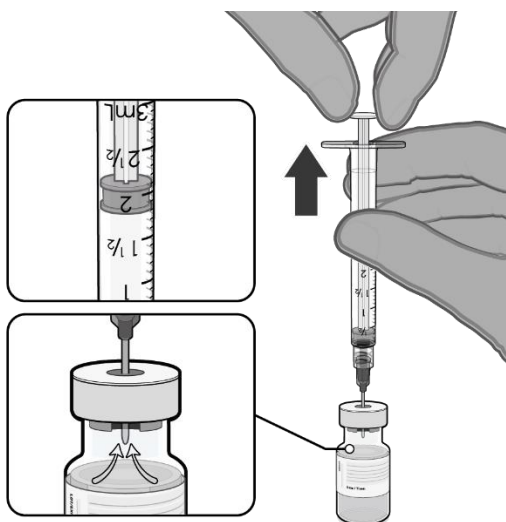
- Flaconul multidoză se păstrează congelat și trebuie decongelat înainte de diluare. Flacoanele congelate trebuie transferate într-un mediu cu temperaturi cuprinse între 2°C și 8°C pentru a se decongela; decongelarea unui ambalaj cu 195 flacoane poate dura 3 ore. Alternativ, flacoanele congelate pot fi decongelate și timp de 30 minute, la temperaturi de până la 30°C, pentru a fi utilizate imediat.
- Flaconul nedeschis poate fi păstrat timp de până la 1 lună, la temperaturi cuprinse între 2°C-8°C. În cadrul intervalului de valabilitate de 1 lună la temperaturi cuprinse între 2°C și 8°C, se pot alocă până la 12 ore pentru transport.
- Flaconul decongelat trebuie lăsat să ajungă la temperatura camerei și trebuie răsturnat ușor de 10 ori, înainte de diluare. A nu se agita.
- Înainte de diluare, dispersia decongelată poate conține particule amorfe, opace, de culoare albă până la aproape albă.

DILUARE



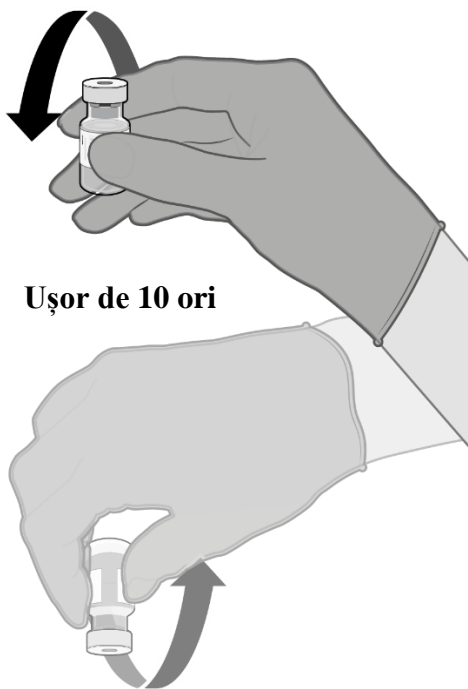
1,8 ml clorură de sodiu injectabilă 0,9%

- Vaccinul decongelat trebuie diluat în flaconul său original cu 1,8 ml soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), utilizând un ac de calibrul 21 Gauge sau mai subțire și tehnici aseptice.



Retrageți pistonul până la 1,8 ml, pentru a elimina aerul din flacon.

- Presiunea din flacon trebuie egalizată înainte de scoaterea acului din dopul flaconului, prin extragerea a 1,8 ml aer în siringa pentru solvent goală.



Ușor de 10 ori

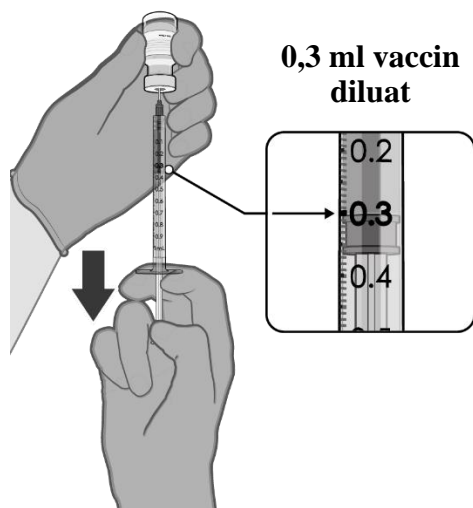
- Dispersia diluată trebuie răsturnată ușor de 10 ori. A nu se agita.
- Vaccinul diluat trebuie să se prezinte sub forma unei dispersii de culoare aproape albă, fără particule vizibile. Vaccinul diluat nu va fi utilizat dacă sunt prezente particule sau modificări de culoare.



**Înregistrați data și ora adecvate.
Utilizați în decurs de 6 ore de la
diluare.**

- Flacoanele diluate trebuie marcate cu data și ora adecvate.
- După diluare, se va păstra la temperaturi cuprinse între 2°C și 30°C și se va utiliza în decurs de 6 ore, incluzând eventualul timp de transport.
- Dispersia diluată nu trebuie congelată sau agitată. Dacă este păstrată la frigider, dispersia diluată trebuie lăsată să ajungă la temperatura camerei înainte de utilizare.

PREPARAREA DOZELOR INDIVIDUALE DE COMIRNATY DE 0,3 ml



- După diluare, flaconul conține 2,25 ml, cantitate din care pot fi extrase 6 doze a câte 0,3 ml.
- Utilizând o tehnică aseptică, curățați dopul flaconului cu un tampon antiseptic de unică folosință.
- Extrageți 0,3 ml de Comirnaty.
- Pentru a extrage 6 doze dintr-un singur flacon, trebuie utilizate seringi și/sau ace cu spațiu mort redus. Spațiul mort redus al seringii combinat cu spațiul mort redus al acului nu trebuie să depășească un volum de 35 microlitri.

Dacă se utilizează seringi și ace standard, este posibil să nu existe un volum suficient pentru a extrage a șasea doză dintr-un singur flacon.

- Fiecare doză trebuie să conțină 0,3 ml de vaccin.
- În cazul în care cantitatea de vaccin rămasă în flacon nu poate furniza o doză integrală de 0,3 ml, flaconul și orice volum în exces trebuie eliminate.
- Orice cantitate neutilizată de vaccin trebuie eliminată în decurs de 6 ore de la diluare.

Eliminare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/20/1528/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 21 decembrie 2020

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.