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 30 micrograme/doză concentrat pentru dispersie injectabilă
Vaccin de tip ARNm COVID-19 (cu nucleozide modificate)

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Acesta este un flacon multidoză cu capac fără filet, de culoare violet 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.

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

Tozinameranul este un ARN mesager (ARNm) monocatenar cu capăt 5', produs prin utilizarea unei transcripții *in vitro* acelulare, 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 30 micrograme/doză concentrat pentru dispersie injectabilă 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

Schema primară de vaccinare

Persoane cu vârsta de 12 ani și peste
Comirnaty se administrează intramuscular după diluare, sub forma unei scheme primare de vaccinare 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).

Pacienți imunocompromiși sever cu vârsta de 12 ani și peste
Persoanelor imunocompromise sever li se poate administra intramuscular a treia doză din schema primară la interval de cel puțin 28 zile după a doua doză (vezi pct. 4.4).

Interschimbabilitate
Interschimbabilitatea Comirnaty cu vaccinuri împotriva bolii COVID-19 de la alți fabricanți pentru completarea schemei primare nu a fost stabilită. Persoanelor cărora li s-a administrat o doză de Comirnaty trebuie să li se administreze în continuare Comirnaty pentru completarea schemei primare.

Dozele de Comirnaty 30 micrograme/doză concentrat pentru dispersie injectabilă după diluare (furnizat într-un flacon cu capac fără filet, de culoare violet) și Comirnaty 30 micrograme/doză dispersie injectabilă (furnizat într-un flacon cu capac fără filet, de culoare gri) sunt considerate interschimbabile.

Doză rapel

La persoanele cu vârsta de 12 ani și peste trebuie administrată intramuscular o doză rapel de Comirnaty începând chiar de la 3 luni după schema primară cu Comirnaty.

Comirnaty poate fi administrat, de asemenea, ca doză de rapel la persoane cu vârsta de 18 ani și peste cărora li s-a administrat o schemă primară compusă din alt vaccin ARNm sau vaccin cu vector adenoviral.

Copii și adolescenți

Pentru copii cu vârsta cuprinsă între 5 și 11 ani (adică de la 5 până la sub 12 ani) este disponibilă o formulă pediatrică. Pentru detalii vă rugăm să consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru Comirnaty 10 micrograme/doză concentrat pentru dispersie injectabilă.

Siguranța și eficacitatea Comirnaty la copii cu vârsta mai mică de 5 ani nu au fost stabilite.

Vârstnici

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

Mod de administrare

Comirnaty 30 micrograme/doză concentrat pentru dispersie injectabilă trebuie administrat intramuscular după diluare (vezi pct. 6.6).

După diluare, flacoanele de Comirnaty conțin 6 doze de vaccin, a câte 0,3 ml. 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. 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 după o doză anterioară de Comirnaty nu trebuie să li se administreze încă o doză de vaccin.

Miocardită și pericardită
După vaccinarea cu Comirnaty există un risc crescut de miocardită și pericardită. Aceste afecțiuni se pot dezvolta în doar câteva zile după vaccinare și, în principal, au apărut în decurs de 14 zile, fiind observate mai frecvent după a doua administrare a vaccinului și mai frecvent la persoane de sex masculin mai tinere (vezi pct. 4.8). Datele disponibile sugerează că evoluția miocarditei și pericarditei după vaccinare nu este diferită de cea a miocarditei sau pericarditei, în general.

Profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să fie atenți la semnele și simptomele de miocardită și pericardită. Persoanele vaccinate (inclusiv părinții sau aparținătorii) trebuie instruite să solicite imediat asistență medicală dacă prezintă simptome care indică miocardită sau pericardită, cum ar fi dureri toracice (acute și persistente), dispnee sau palpitații după vaccinare.

Profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să ia în considerare ghidurile de specialitate și/sau să solicite consult de specialitate pentru diagnosticarea și tratarea acestei afecțiuni.

Riscul de miocardită după administrarea celei de a treia doze de Comirnaty nu a fost caracterizat încă.

Reacții asociate cu anxietatea
În asociere cu procesul de vaccinare în sine pot surveni reacții asociate cu anxietatea, incluzând reacții vasovagale (sincopă), hiperventilație sau reacții asociate stresului (de exemplu amețeală, palpitații, creșteri ale frecvenței cardiace, modificări ale tensiunii arteriale, parestezie, hipoestezie și transpirații). Reacțiile legate de stres sunt temporare și se remit de la sine. Persoanele trebuie sfătuite să aducă la cunoștința furnizorului vaccinării simptomele respective, pentru a fi evaluate. 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 și siguranța vaccinului nu au fost evaluate la persoane imunocompromise, inclusiv cele cărora li se administrează tratament imunosupresor. Eficacitatea Comirnaty poate fi diminuată la persoanele imunocompromise.

Recomandarea de a lua în considerare administrarea celei de a treia doze la persoanele imunocompromise sever se bazează pe dovezile serologice limitate, provenite dintr-o serie de cazuri din literatura de specialitate elaborată în urma abordării terapeutice a pacienților cu imunocompromitere iatrogenă după transplant de organ solid (vezi pct. 4.2).

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

O cantitate mare de date observaționale provenite de la femei gravide vaccinate cu Comirnaty în al doilea și al treilea trimestru de sarcină nu au evidențiat o creștere a rezultatelor adverse cu privire la sarcină. Deși datele despre rezultatele cu privire la sarcină după vaccinarea în primul trimestru sunt limitate în prezent, nu s-a observat niciun risc crescut de avort. 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). Comirnaty poate fi utilizat în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu se anticipează apariția de efecte asupra nou-născuților/sugarilor alăptați, deoarece expunerea sistemică la Comirnaty a femeilor care alăptează este neglijabilă. Datele observaționale provenite de la femei care au alăptat după vaccinare nu au evidențiat un risc de reacții adverse la nou-născuții/sugarii alăptați. Comirnaty poate fi utilizat în timpul alăptării.

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

Participanți cu vârsta minimă de 16 ani – după 2 doze
În Studiul 2 s-a administrat cel puțin 1 doză de Comirnaty unui număr total de 22026 participanți cu vârsta minimă de 16 ani, iar placebo s-a administrat unui număr total de 22021 participanți cu vârsta minimă de 16 ani (incluzând 138, respectiv 145 adolescenți cu vârste de 16 și 17 ani, în grupurile la care s-a administrat 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, cu data limită de închidere a bazei de date 13 martie 2021 pentru perioada de monitorizare în regim orb, controlată cu placebo, până la datele de eliminare a regimului orb al participanților, un număr total de 25651 (58,2%) participanți (13031 din grupul la care s-a administrat Comirnaty și 12620 din grupul la care s-a administrat placebo), cu vârsta minimă de 16 ani, au fost monitorizați timp de ≥4 luni după a doua doză. Acest grup a inclus un număr total de 15111 participanți cu vârsta cuprinsă între 16 și 55 ani (7704 din grupul la care s-a administrat Comirnaty și 7407 din grupul la care s-a administrat placebo) și un număr total de 10540 participanți cu vârsta minimă de 56 ani (5327 din grupul la care s-a administrat Comirnaty și 5213 din grupul la care s-a administrat placebo).

La participanții cu vârsta minimă de 16 ani cărora li s-au administrat 2 doze cele mai frecvente reacții adverse au fost durere la nivelul locului de administrare a injecției (>80%), fatigabilitate (>60%), cefalee (>50%), mialgie (>40%), 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 ceva mai scăzută a evenimentelor de reactogenitate 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 – după 2 doze
În cadrul unei analize de monitorizare pe termen lung a siguranței în Studiul 2, 2260 adolescenți (1131 în grupul la care s-a administrat Comirnaty și 1129 în grupul la care s-a administrat placebo) aveau vârsta cuprinsă între 12 și 15 ani. Dintre aceștia, 1559 adolescenți (786 în grupul la care s-a administrat Comirnaty și 773 în grupul la care s-a administrat placebo) au fost monitorizați timp de≥4 luni după administrarea celei de a doua doze de Comirnaty. Evaluarea siguranței în Studiul 2 este în curs de desfășurare.

Profilul general de siguranță al Comirnaty la adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și 15 ani a fost similar cu cel observat la participanți cu vârsta de 16 ani și peste. Reacțiile adverse cele mai frecvente la adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și 15 ani cărora li s-au administrat 2 doze au fost durere la locul de administrare a injecției (>90%), fatigabilitate și cefalee (>70%), mialgie și frisoane (>40%), artralgie și febră (>20%).

Participanți cu vârsta de 16 ani și peste – după doza rapel
Unui subset de participanți la studiul de Fază 2/3, compus din 306 adulți cu vârsta cuprinsă între 18 și 55 ani, care au finalizat schema de vaccinare inițială cu administrarea a 2 doze de Comirnaty, i s-a administrat o doză rapel de Comirnaty la interval de aproximativ 6 luni (interval: 4,8-8,0 luni) după administrarea Dozei 2.

Profilul general de siguranță pentru doza de rapel a fost similar cu cel observat după 2 doze. Reacțiile adverse cele mai frecvente la participanții cu vârsta cuprinsă între 18 și 55 ani au fost durere la locul de administrare a injecției (>80%), fatigabilitate (>60%), cefalee (>40%), mialgie (>30%), frisoane și artralgie (>20%).

În Studiul 4, un studiu cu doză rapel, controlat cu placebo, participanților cu vârsta de 16 ani și peste recrutați din Studiul 2 li s-a administrat o doză rapel de Comirnaty (5081 participanți) sau placebo (5044 participanți) la cel puțin 6 luni după a doua doză de Comirnaty. În mod global, participanții cărora li s-a administrat o doză rapel au avut un timp median de monitorizare de 2,5 luni după doza rapel, până la data limită (5 octombrie 2021). Nu s-au identificat reacții adverse la Comirnaty.

Doza de rapel după vaccinarea primară cu un alt vaccin autorizat împotriva COVID-19
În cadrul a 5 studii independente privind administrarea unei doze de rapel de Comirnaty la persoane la care a fost finalizată schema de vaccinare primară cu un alt vaccin autorizat împotriva COVID-19 (doză de rapel heterolog) nu au fost identificate noi probleme legate de siguranță (vezi pct. 5.1).

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 (≤1/10),
Frecvente (≤1/100 și <1/10),
Mai puțin frecvente (≤1/1000 și <1/100),
Rare (≤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)**	**Foarte rare (<1/10000)**	**Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)**
Tulburări hematologice și limfatice			Limfadenopatie[a]			
Tulburări ale sistemului imunitar			Reacții de hipersensibilitate (de exemplu erupție cutanată tranzitorie, prurit, urticarie[b], angioedem[b])			Anafilaxie

Tulburări metabolice și de nutriție			Scăderea apetitului alimentar			
Tulburări psihice			Insomnie			
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee		Letargie	Paralizie facială periferică acută[c]		Parestezie[d]; Hipoestezie[d]
Tulburări cardiace					Miocardită[d]; Pericardită[d]	
Tulburări gastro-intestinale	Diaree[d]	Greață; vărsături[d]				
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat			Hiperhidroză; transpirații nocturne			Eritem polimorf[d]
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Artralgie; Mialgie		Durere la nivelul extremităților[e]			
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Durere la nivelul locului de administrare a injecției; Fatigabilitate; Frisoane; Febră[f]; Tumefiere la nivelul locului de administrare a injecției	Eritem la nivelul locului de administrare a injecției	Astenie; stare generală de rău; prurit la nivelul locului de administrare a injecției			Tumefiere extinsă la nivelul membrului vaccinat;[d] Tumefiere la nivelul feței[g]

a. S-a observat o frecvență mai crescută a limfadenopatiei (2,8% comparativ cu 0,4%) la participanții cărora li s-a administrat o doză rapel în Studiul 4, comparativ cu participanții cărora li s-au administrat 2 doze.
b. Categoria de frecvență pentru urticarie și angioedem a fost „rare”.
c. 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 la care s-a administrat 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 la care s-a administrat placebo.
d. Reacție adversă identificată ulterior autorizării.
e. Se referă la brațul în care s-a administrat vaccinul.
f. S-a observat o frecvență mai crescută de apariție a febrei după a doua doză comparativ cu prima doză.
g. Ulterior punerii pe piață, au fost raportate evenimente de tumefiere la nivelul feței la persoane cărora li s-au administrat anterior injecții de tip umplere dermică.

Descrierea reacțiilor adverse selecționate

Miocardită
Riscul crescut de miocardită după vaccinarea cu Comirnaty este cel mai pronunțat la persoanele de sex masculin mai tinere (vezi pct. 4.4).

Două studii farmacoepidemiologice europene de amploare au estimat riscul crescut la persoanele de sex masculin mai tinere după administrarea celei de a doua doze de Comirnaty. Într-un studiu, într-o perioadă de 7 zile după administrarea celei de a doua doze s-au constatat cu aproximativ 0,265 (IÎ 95% 0,255-0,275) mai multe cazuri de miocardită per 10 000 de persoane la persoanele de sex masculin cu vârsta de 12-29 de ani expuse, comparativ cu cele neexpuse. Într-un alt studiu, într-o perioadă de 28 de zile după administrarea celei de a doua doze s-au constatat cu 0,57 (IÎ 95% 0,39-0,75) mai multe cazuri de miocardită per 10 000 de persoane la persoanele de sex masculin cu vârsta de 16-24 de ani expuse, comparativ cu cele neexpuse.

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 reactogenității 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 – după 2 doze

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. 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 la care s-a administrat vaccin de tip ARNm COVID-19 și 18379 în grupul la care s-a administrat 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 la care s-a administrat vaccin de tip ARNm COVID-19 și 68 în grupul la care s-a administrat placebo) și 1616 participanți aveau vârsta de 75 ani și peste (804 în grupul la care s-a administrat vaccin de tip ARNm COVID-19 și 812 în grupul la care s-a administrat placebo).

La momentul analizei principale de eficacitate, participanții fuseseră monitorizați pentru boală COVID-19 simptomatică timp de 2214 persoană-ani în total în grupul la care s-a administrat vaccin de tip ARNm COVID-19 și timp de 2222 persoană-ani în total în grupul la care s-a administrat 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/m^2, 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 % (IÎ 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 (IÎ) bilateral pentru eficacitatea vaccinului este derivat prin metoda Clopper și Pearson ajustată pentru timpul de monitorizare. IÎ 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.

Au fost efectuate analize actualizate de eficacitate, cu cazuri suplimentare confirmate de boală COVID-19, colectate în perioada de monitorizare controlată cu placebo, în regim orb, reprezentând o perioadă de până la 6 luni după Doza 2, la populația evaluabilă pentru analiza de eficacitate.

Informațiile actualizate privind eficacitatea vaccinului sunt prezentate în Tabelul 3.

Tabelul 3: 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 cu SARS-CoV-2* înainte de 7 zile după Doza 2 – populație evaluabilă din punctul de vedere al eficacității (7 zile) în perioada de monitorizare controlată cu placebo

Subgrupă	**Vaccin de tip ARNm COVID-19 N[a]=20998 cazuri n1[b] Timp de monitorizare[c] (n2[d])**	**Placebo N[a]=21096 cazuri n1[b] Timp de monitorizare[c] (n2[d])**	**Eficacitatea vaccinului % (IÎ 95%[e])**
Toți participanții[f]	77 6,247 (20712)	850 6,003 (20713)	91,3 (89,0; 93,2)
16 până la 64 ani	70 4,859 (15519)	710 4,654 (15515)	90,6 (87,9; 92,7)
65 ani și peste	7 1,233 (4192)	124 1,202 (4226)	94,5 (88,3; 97,8)
65 până la 74 ani	6 0,994 (3350)	98 0,966 (3379)	94,1 (86,6; 97,9)
75 ani și peste	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

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 (simptomele au inclus: 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; vărsături).

* Participanții fără dovezi 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 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 (IÎ) 95% bilateral pentru eficacitatea vaccinului este derivat prin metoda Clopper și Pearson ajustată pentru timpul de monitorizare.
f. Au inclus cazuri confirmate la participanți cu vârsta cuprinsă între 12 și 15 ani: 0 în grupul cu vaccin de tip ARNm COVID-19; 16 în grupul cu placebo.

În cadrul analizei actualizate de eficacitate, 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 91,1% (IÎ 95% de 88,8%-93,0%) la participanții din cadrul populației evaluabile din punctul de vedere al eficacității, cu sau fără dovezi de infecție anterioară cu SARS-CoV-2.

În plus, analizele actualizate de eficacitate în funcție de subgrupe au evidențiat estimări punctuale ale eficacității similare la toate sexele, grupurile etnice, zonele geografice și la participanții cu comorbidități medicale și obezitate asociată cu risc crescut de boală COVID-19 severă.

Eficacitate împotriva bolii COVID-19 severe
Analizele actualizate de eficacitate care au luat în calcul criteriile finale secundare de evaluare a eficacității susțin beneficiul vaccinului de tip ARNm COVID-19 în prevenirea bolii COVID-19 severe.

Începând cu data de 13 martie 2021, eficacitatea vaccinului împotriva bolii COVID-19 severe este prezentată numai pentru participanții cu sau fără infecție anterioară cu SARS-CoV-2 (Tabelul 4), întrucât numărul de cazuri de boală COVID-19 la participanții fără infecție anterioară cu SARS-CoV-2 a fost același cu numărul de cazuri la participanții cu sau fără infecție anterioară cu SARS-CoV-2, atât în grupul cu vaccin de tip ARNm COVID-19, cât și în grupul cu placebo.

Tabelul 4: Eficacitatea vaccinului – Prima apariție a bolii COVID-19 severe la participanți cu sau fără infecție anterioară cu SARS-CoV-2, conform Administrației pentru Alimente și Medicamente (FDA)*, după Doza 1 sau începând cu 7 zile după Doza 2, în cadrul monitorizării controlate cu placebo

	Vaccin de tip ARNm COVID-19 Cazuri n1[a] Timp de monitorizare (n2[b])	**Placebo Cazuri n1[a] Timp de monitorizare (n2[b])**	**Eficacitatea vaccinului % (IÎ 95%[c])**
După doza 1[d]	1 8,439[e] (22505)	30 8,288[e] (22435)	96,7 (80,3; 99,9)
La 7 zile după doza 2[f]	1 6,522[g] (21649)	21 6,404[g] (21730)	95,3 (70,9; 99,9)

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 (simptomele au inclus: 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; vărsături).
* Boala COVID-19 severă conform definiției FDA reprezintă boală COVID-19 confirmată și prezența a cel puțin 1 dintre următoarele:

- Semne clinice în repaus care sugerează boală sistemică severă (frecvența respiratorie ≥30 respirații pe minut, frecvența cardiacă ≥125 bătăi pe minut, saturația de oxigen ≤93% la aerul din încăpere la nivelul mării sau raportul dintre presiunea arterială parțială a oxigenului și oxigenul inspirat fracționat <300 mmHg);
- Insuficiență respiratorie [definită prin necesitatea de oxigen cu flux crescut, ventilație non-invazivă, ventilație mecanică sau oxigenare prin membrană extracorporală (ECMO)];
- Semne evidente de șoc (tensiunea arterială sistolică <90 mmHg, tensiunea arterială diastolică <60 mmHg sau necesitatea administrării de vasopresoare);
- Disfuncție renală, hepatică sau neurologică acută, semnificativă;
- Internare într-o secție de terapie intensivă;
- Deces.

a. n1 = Număr de participanți care corespund definiției pentru criteriul final de evaluare.
b. n2 = Număr de participanți cu risc pentru criteriul final de evaluare respectiv.
c. Intervalul de încredere (IÎ) bilateral pentru eficacitatea vaccinului este derivat prin metoda Clopper și Pearson ajustată pentru timpul de monitorizare.
d. Evaluarea eficacității s-a bazat pe întreaga populație disponibilă pentru evaluarea eficacității (cu intenție de tratament modificată) la doza 1 și a inclus toți participanții randomizați cărora li s-a administrat cel puțin 1 doză de intervenție de studiu.
e. 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 Doza 1 și finalul perioadei de monitorizare.
f. Evaluarea eficacității s-a bazat pe populația evaluabilă din punctul de vedere al eficacității (7 zile) și a inclus toți participanții randomizați eligibili cărora li s-au administrat toate dozele de intervenție de studiu, întrucât participanții randomizați în intervalul de timp predefinit nu au prezentat alte abateri importante de la protocol, în opinia clinicianului.
g. 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.

Eficacitate și imunogenitate la adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și 15 ani – după 2 doze
În cadrul unei analize inițiale a Studiului 2 la adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și 15 ani (reprezentând o durată mediană a monitorizării de > 2 luni după Doza 2), 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).

Au fost efectuate analize actualizate de eficacitate cu cazuri suplimentare confirmate de COVID-19 acumulate pe parcursul monitorizării controlate cu placebo în regim orb, reprezentând până la 6 luni după Doza 2 în cadrul populației la care s-a evaluat eficacitatea.

În cadrul analizei actualizate de eficacitate a Studiului 2 la adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și 15 ani, fără dovezi de infecție anterioară, nu au existat cazuri la 1057 participanți cărora li s-a administrat vaccinul și au existat 28 cazuri din 1030 participanți cărora li s-a administrat placebo. Estimarea punctuală a eficacității este 100% (interval de încredere 95%: 86,8; 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 30 cazuri din cei 1109 participanți cărora li s-a administrat placebo. De asemenea, acest lucru arată că estimarea punctuală pentru eficacitate este 100% (interval de încredere 95%: 87,5; 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 IÎ 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 IÎ 95% bilateral pentru raportul mediei geometrice [RMG] a fost >0,67.

Imunogenitate la participanți cu vârsta de 18 ani și peste – după doza rapel

Eficacitatea unei doze rapel de Comirnaty s-a bazat pe o evaluare a unor titruri de anticorpi neutralizanți 50% (NT50) împotriva SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020) în Studiul 2. În acest studiu, doza rapel a fost administrată la 5-8 luni (mediana 7 luni) după a doua doză. În Studiul 2, analizele NT50 la 1 lună după doza rapel, comparativ cu 1 lună după schema primară de vaccinare la persoanele cu vârsta cuprinsă între 18 și 55 ani care nu au prezentat dovezi serologice sau virusologice de infecție anterioară cu SARS-CoV-2 timp de până la 1 lună după administrarea rapelului au demonstrat non-inferioritate, atât în ceea ce privește raportul mediei geometrice (RMG), cât și diferența în ratele de răspuns serologic. Răspunsul serologic la un participant a fost definit ca atingerea unei creșteri ≥4 ori a NT50 față de momentul inițial (înainte de schema primară de vaccinare). Aceste analize sunt prezentate succint în Tabelul 5.

Tabelul 5: Analiza de neutralizare SARS-CoV-2 – NT50 (titru)[†] (SARS-CoV-2 USA WA1/2020) – comparație a MGT și a ratei de răspuns serologic la 1 lună după doza rapel cu cele obținute la 1 lună după schema primară de vaccinare– participanți cu vârsta cuprinsă între 18 și 55 ani fără dovedi de infecție timp de până la 1 lună după doza rapel* – populație cu imunogenitate evaluabilă după doza rapel[±]

	N	1 lună după doza rapel (IÎ 95%)	1 lună după schema schema primară de vaccinare (IÎ 95%)	1 lună după doza rapel/ - 1 lună după schema schema primară de vaccinare (IÎ 97,5%)	Obiectiv de non-inferioritate atins (D/N)
Media geometrică a titrului de anticorpi neutralizanți 50% (MGT[b])	212[a]	2466,0[b] (2202,6; 2760,8)	750,6[b] (656,2; 858,6)	3,29[c] (2,77; 3,90)	D[d]
Rata de răspuns serologic (%) pentru titrul de anticorpi neutralizanți 50%[†]	200[e]	199[f] 99,5% (97,2%; 100,0%)	196[f] 98,0% (95,0%; 99,5%)	1,5%[g] (-0,7%; 3,7%[h])	D[i]

Abrevieri: IÎ = interval de încredere; RMG = raportul mediei geometrice; MGT = media geometrică a titrurilor; LIC = limita inferioară de cuantificare; legare N = legare de nucleoproteina SARS-CoV-2; TAAN = test de amplificare a acidului nucleic; NT50 = titru de anticorp neutralizant 50%; SARS-CoV-2 = sindrom respirator acut sever coronavirus 2; D/N = da/nu.

† SARS-CoV-2 NT50 au fost determinate utilizând analiza de microneutralizare a virusului SARS-CoV-2 mNeonGreen. Analiza utilizează un virus raportor fluorescent derivat din tulpina USA_WA1/2020, iar neutralizarea virusului se interpretează în monostraturile celulare Vero. Proba de NT50 se definește ca diluția serică reciprocă la care un procent de 50% din virus este neutralizat.

* Participanții fără dovezi serologice sau virusologice (până la 1 lună după administrarea unei doze rapel de Comirnaty) de infecție anterioară cu SARS-CoV-2 (adică rezultat negativ la testul de anticorpi cu legare N [ser] și SARS-CoV-2 nedetectat prin TAAN [frotiu nazal]) care au prezentat un rezultat negativ la TAAN (frotiu nazal) la orice vizită neprogramată până la 1 lună după administrarea dozei rapel au fost incluși în analiză.

± Toți participanții eligibili cărora li s-au administrat 2 doze de Comirnaty, conform randomizării inițiale, Doza 2 fiind administrată în intervalul de timp predefinit (în interval de 19-42 zile după Doza 1), li s-a administrat o doză rapel de Comirnaty, au prezentat cel puțin 1 rezultat de imunogenitate valabil și clar după administrarea dozei rapel la o recoltare de sânge în intervalul de timp adecvat (în interval de 28-42 zile după administrarea dozei rapel) și nu au prezentat alte abateri importante de la protocol, conform opiniei clinicianului.

a. n = Număr de participanți cu rezultate valabile și clare la analiză, la ambele momente de recoltare din intervalul de timp specificat.
b. MGT și IÎ 95% bilaterale au fost calculate prin creșterea exponențială a logaritmului mediu al titrurilor și a IÎ corespunzătoare (pe baza distribuției testului t Student). Rezultatele analizei situate sub LIC au fost stabilite la 0,5 × LIC.
c. RMG și IÎ 97,5% bilaterale au fost calculate prin creșterea exponențială a diferențelor medii dintre logaritmii analizei și IÎ corespunzătoare (pe baza distribuției testului t Student).
d. Non-inferioritatea se declară dacă limita inferioară a IÎ 97,5% bilateral pentru RMG este >0,67 și estimarea punctuală a RMG este ≥0,80.
e. n = Număr de participanți cu rezultate valabile și clare la analiză pentru analiza specificată la momentul inițial, la 1 lună după administrarea Dozei 2 și la 1 lună după administrarea dozei rapel în intervalul de timp specificat. Aceste valori constituie numitorul calculelor procentuale.
f. Număr de participanți cu răspuns serologic pentru analiza dată la doza dată/momentul recoltării. IÎ bilateral exact pe baza metodei Clopper-Pearson.
g. Diferența de proporții exprimată procentual (la 1 lună după doza rapel – 1 lună după Doza 2).
h. IÎ bilateral Wald ajustat pentru diferența de proporții, exprimat procentual.
i. Non-inferioritatea se declară dacă limita inferioară a IÎ 97,5% bilateral pentru diferența procentuală este >-10%.

Eficacitate relativă a vaccinului la participanți cu vârsta de 16 ani și peste – după doza rapel
O analiză intermediară de eficacitate în Studiul 4, un studiu cu doză rapel, controlat cu placebo, efectuat la aproximativ 10000 participanți cu vârsta de 16 ani și peste, care au fost recrutați din Studiul 2, a evaluat cazurile de COVID-19 confirmate acumulate începând cu cel puțin 7 zile după vaccinarea cu doza rapel până la data limită de închidere a bazei de date de 5 octombrie 2021, care reprezintă o mediană de 2,5 luni de monitorizare după doza rapel. Doza rapel a fost administrată la 5-13 luni (mediana 11 luni) după a doua doză. A fost evaluată eficacitatea dozei rapel de vaccin Comirnaty după schema primară comparativ cu grupul cu doză rapel de placebo căruia i s-a administrat doar doza din schema primară.

Informațiile privind eficacitatea relativă a vaccinului la participanții cu vârsta de 16 ani și peste, fără dovezi anterioare de infecție cu SARS-CoV-2, sunt prezentate în Tabelul 6. Eficacitatea relativă a vaccinului la participanții cu sau fără dovezi de infecție anterioară cu SARS-CoV-2 a fost 94,6% (interval de încredere 95%: 88,5%-97,9%), similară celei observate la participanții fără dovezi de infecție anterioară. Cazurile primare de COVID-19 observate începând cu 7 zile după vaccinarea cu doza rapel au fost 7 cazuri primare în grupul cu Comirnaty și 124 cazuri primare în grupul cu placebo.

Tabelul 6: Eficacitatea vaccinului – Prima apariție a bolii COVID-19 începând cu 7 zile după vaccinarea cu doza rapel – participanți cu vârsta de 16 ani și peste fără dovezi de infecție – populație evaluabilă din punctul de vedere al eficacității

Prima apariție a bolii COVID-19 începând cu 7 zile după doza rapel la participanți fără dovezi de infecție anterioară cu SARS-CoV-2*			
	Comirnaty **N[a]=4695** **cazuri** **n1[b]** **Timp de monitorizare[c]** **(n2[d])**	**Placebo** **N[a]=4671** **cazuri** **n1[b]** **Timp de monitorizare[c]** **(n2[d])**	**Eficacitate relativă a vaccinului[e] %** **(IÎ 95%[f])**
Prima apariție a bolii COVID-19 începând cu 7 zile după vaccinarea cu doza rapel	6 0,823 (4659)	123 0,792 (4614)	95,3 (89,5; 98,3)

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 (simptomele au inclus: 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; vărsături).

* Participanții fără dovezi serologice sau virusologice (înainte de 7 zile după administrarea dozei rapel) 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 NAAT [frotiu nazal] la Vizita 1 și cu rezultat negativ la NAAT [frotiu nazal] la orice vizită neprogramată înainte de 7 zile după doza rapel) 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 rapel și finalul perioadei de monitorizare.
d. n2 = Număr de participanți cu risc pentru criteriul final de evaluare respectiv.
e. Eficacitatea relativă a vaccinului în grupul cu doză rapel de Comirnaty comparativ cu grupul cu placebo (fără doză rapel).
f. Intervalul de încredere (IÎ) bilateral pentru eficacitatea relativă a vaccinului este derivat prin metoda Clopper și Pearson ajustată pentru timpul de monitorizare.

Imunogenitatea unei doze de rapel după vaccinarea primară cu un alt vaccin autorizat împotriva COVID-19

Eficacitatea unei doze de rapel de Comirnaty (30 µg) la persoane care au finalizat vaccinarea primară cu un alt vaccin autorizat împotriva COVID-19 (doză de rapel heterolog) este derivată din datele privind imunogenitatea din cadrul unui studiu clinic (NCT04889209) independent al Institutului Național de Sănătate (NIH), de fază 1/2, în regim deschis efectuat în Statele Unite ale Americii. În cadrul acestui studiu, adulții (interval de vârstă cuprins între 19 și 80 ani) care au finalizat schema de vaccinare primară cu o serie de 2 doze de Moderna 100 µg (N = 51, vârsta medie 54±17), o doză unică de Janssen (N = 53, vârsta medie 48±14), sau o serie de 2 doze de Comirnaty 30 µg (N = 50, vârsta medie 50±18) cu cel puțin 12 săptămâni înainte de înrolare și care nu au raportat antecedente de infecție cu SARS-CoV-2 cărora li s-a administrat o doză de rapel de Comirnaty (30 µg). Rapelul cu Comirnaty a indus o creștere de 36, 12 și 20 RMG de ori a titrurilor de neutralizare după dozele primare de Janssen, Moderna și respectiv Comirnaty.

Administrarea de doze rapel heterolog cu Comirnaty a fost evaluată, de asemenea, în studiul Cov-BOOST (EudraCT 2021-002175-19), un studiu multicentric, randomizat, controlat, de fază 2 cu vaccinare cu a treia doză de rapel împotriva COVID-19, în care 107 participanți adulți (vârsta mediană 71 ani, interval intercvartilic de vârstă cuprins între 54 și 77 ani) au fost randomizați la cel puțin 70 zile după 2 doze de vaccin AstraZeneca împotriva COVID-19. După seria primară de vaccin AstraZeneca împotriva COVID-19, modificarea TN50 RMG de ori a anticorpilor neutralizanți la pseudovirus (tip sălbatic) a crescut de 21,6 ori cu rapelul heterolog cu Comirnaty (n = 95).

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 femelelor 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 fetuși 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-hidroxibutil)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
Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)
Acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului)

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
12 luni, dacă este păstrat la temperaturi cuprinse între -90°C și -60°C.
În cadrul intervalului de valabilitate de 12 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.

În cazul în care sunt păstrate congelate la temperaturi cuprinse între -90°C și -60°C, ambalajele cu 195 flacoane de vaccin pot fi decongelate la temperaturi cuprinse între 2°C și 8°C timp de 3 ore sau flacoanele individuale pot fi decongelate la temperatura camerei (până la 30°C) timp de 30 minute.

Flaconul decongelat
1 lună la temperaturi cuprinse între 2°C și 8°C în cadrul perioadei de valabilitate de 12 luni.
În cadrul intervalului de valabilitate de 1 lună la temperaturi cuprinse între 2°C și 8°C, se pot aloca 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.
Flacoanele decongelate pot fi manipulate în condițiile de iluminare din încăpere.

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.

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

6.5 Natura și conținutul ambalajului

0,45 ml concentrat într-un flacon multidoză, de 2 ml, transparent (sticlă de tip I) prevăzut cu dop (cauciuc bromobutilic sintetic) și capac detașabil, fără filet, din plastic, de culoare mov, cu sigiliu din aluminiu. Fiecare flacon conține 6 doze, vezi pct. 6.6.

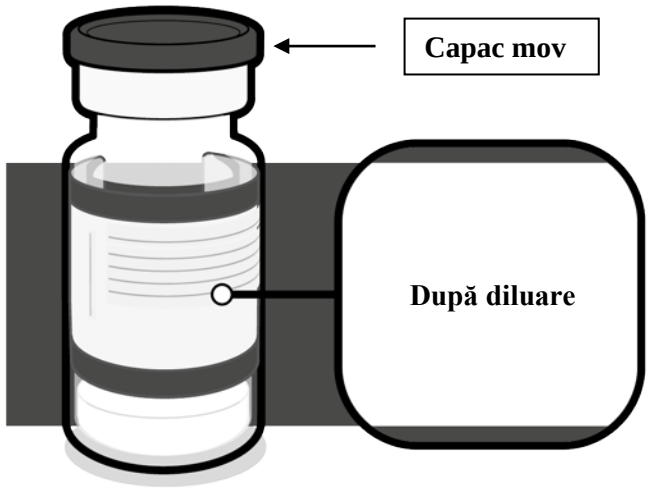
Mărime de ambalaj: 195 flacoane

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Instrucțiuni de manipulare

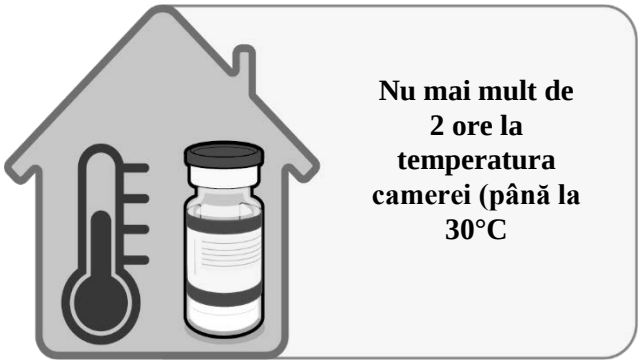
Comirnaty trebuie preparat de către un profesionist din domeniul sănătății, utilizând o tehnică aseptică, pentru a asigura sterilitatea dispersiei preparate.

VERIFICAREA FLACONULUI DE COMIRNATY 30 MICROGRAME/DOZĂ CONCENTRAT PENTRU DISPERSIE INJECTABILĂ (12 ANI ȘI PESTE)

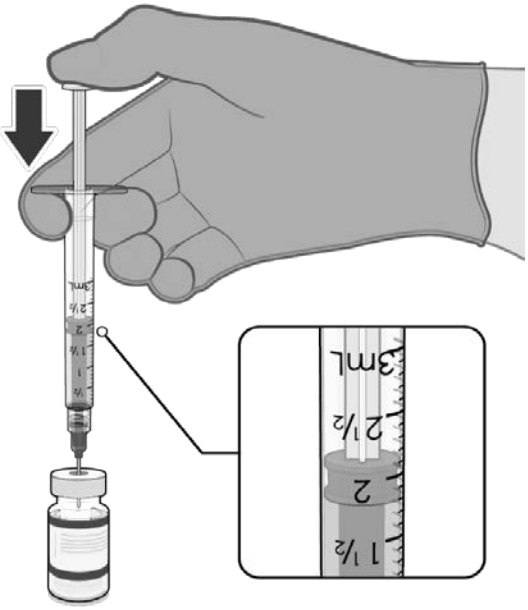
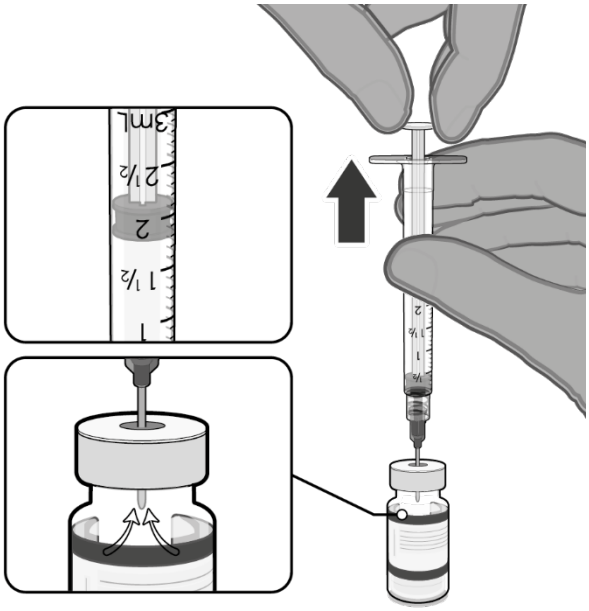


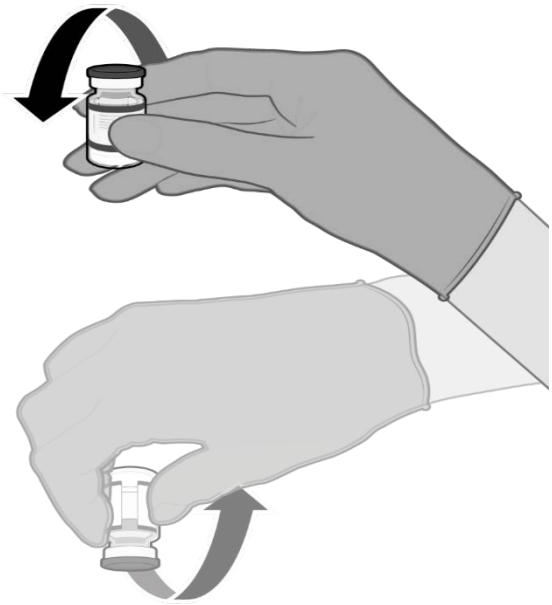
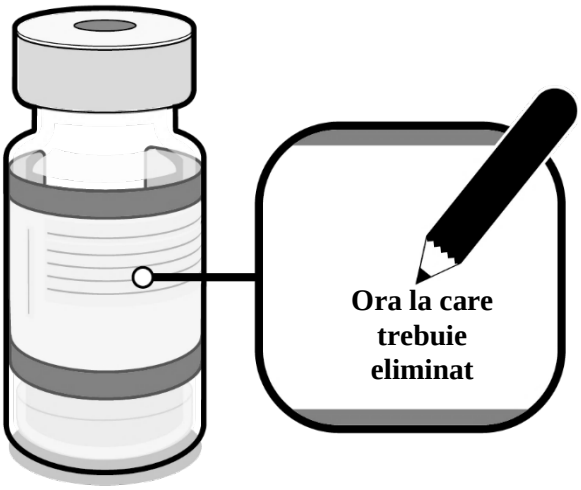
- Se verifică dacă flaconul are un capac fără filet din plastic de culoare mov.
- Dacă flaconul are un capac fără filet din plastic de culoare gri, consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru Comirnaty 30 micrograme/doză dispersie injectabilă.
- Dacă flaconul are un capac fără filet din plastic de culoare portocalie, consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru Comirnaty 10 micrograme/doză concentrat pentru dispersie injectabilă.

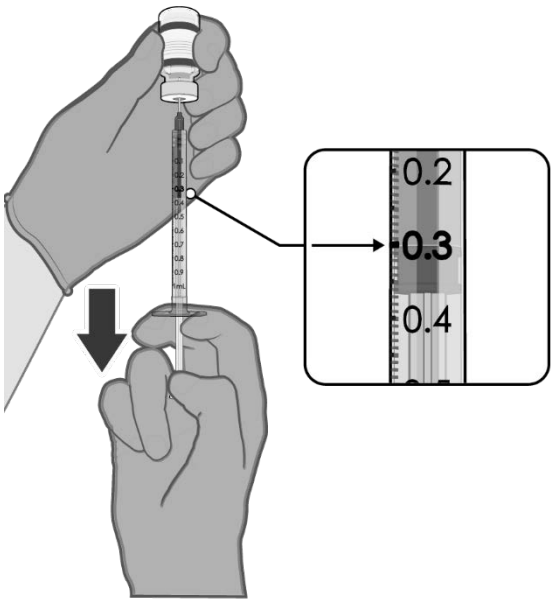
DECONGELARE ÎNAINTE DE DILUARE PENTRU COMIRNATY 30 MICROGRAME/DOZĂ CONCENTRAT PENTRU DISPERSIE INJECTABILĂ (12 ANI ȘI PESTE)



- 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; a nu se depăși data de expirare tipărită (EXP). În cadrul intervalului de valabilitate de 1 lună la temperaturi cuprinse între 2°C și 8°C, se pot aloca până la 12 ore pentru transport.
- Flaconul decongelat trebuie lăsat să ajungă la temperatura camerei. Înainte de utilizare, flaconul nedeschis poate fi păstrat timp de până la 2 ore la temperaturi de până la 30°C. Flacoanele decongelate pot fi manipulate în condițiile de iluminare din încăpere.
- Flaconul 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.

DILUAREA COMIRNATY 30 MICROGRAME/DOZĂ CONCENTRAT PENTRU DISPERSIE INJECTABILĂ (12 ANI ȘI PESTE)	
 **1,8 ml clorură de sodiu soluție injectabilă 9 mg/ml (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 seringa 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.** **A se utiliza 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 0,3 ml DE COMIRNATY 30 MICROGRAME/DOZĂ CONCENTRAT PENTRU DISPERSIE INJECTABILĂ (12 ANI ȘI PESTE)	
 **0,3 ml vaccin diluat**	• 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
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 3 noiembrie 2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

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

▼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 30 micrograme/doză dispersie injectabilă
Vaccin de tip ARNm COVID-19 (cu nucleozide modificate)

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Acesta este un flacon multidoză cu capac fără filet, de culoare gri. A nu se dilua înainte de utilizare.

Un flacon (2,25 ml) conține 6 doze a câte 0,3 ml, vezi pct. 4.2 și 6.6.

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

Tozinameranul este un ARN mesager (ARNm) monocatenar cu capăt 5', produs prin utilizarea unei transcripții *in vitro* acelulare, 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

Dispersie injectabilă.
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 30 micrograme/doză dispersie injectabilă 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

Schema primară de vaccinare

Persoane cu vârsta de 12 ani și peste
Comirnaty se administrează intramuscular, sub forma unei scheme primare de vaccinare 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).

Pacienți imunocompromiși sever cu vârsta de 12 ani și peste
Persoanelor imunocompromise sever li se poate administra intramuscular a treia doză din schema primară la interval de cel puțin 28 zile după a doua doză (vezi pct. 4.4).

Interschimbabilitate
Interschimbabilitatea Comirnaty cu vaccinuri împotriva bolii COVID-19 de la alți fabricanți pentru completarea schemei primare nu a fost stabilită. Persoanelor cărora li s-a administrat o doză de Comirnaty trebuie să li se administreze în continuare Comirnaty pentru completarea schemei primare.

Dozele de Comirnaty 30 micrograme/doză concentrat pentru dispersie injectabilă după diluare (furnizat într-un flacon cu capac fără filet, de culoare violet) și Comirnaty 30 micrograme/doză dispersie injectabilă (furnizat într-un flacon cu capac fără filet, de culoare gri) sunt considerate interschimbabile.

Doză rapel

La persoanele cu vârsta de 12 ani și peste trebuie administrată intramuscular o doză rapel de Comirnaty începând chiar de la 3 luni după schema primară cu Comirnaty.

Comirnaty poate fi administrat, de asemenea, ca doză de rapel la persoane cu vârsta de 18 ani și peste cărora li s-a administrat o schemă primară compusă din alt vaccin ARNm sau vaccin cu vector adenoviral.

Copii și adolescenți

Pentru copii cu vârsta cuprinsă între 5 și 11 ani (adică de la 5 până la sub 12 ani) este disponibilă o formulă pediatrică. Pentru detalii vă rugăm să consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru Comirnaty 10 micrograme/doză concentrat pentru dispersie injectabilă.

Siguranța și eficacitatea Comirnaty la copii cu vârsta mai mică de 5 ani nu au fost stabilite.

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

Mod de administrare

Comirnaty 30 micrograme/doză dispersie injectabilă trebuie administrat intramuscular (vezi pct. 6.6). A nu se dilua înainte de utilizare.

Flacoanele de Comirnaty conțin 6 doze de vaccin, a câte 0,3 ml. 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. 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 după o doză anterioară de Comirnaty nu trebuie să li se administreze încă o doză de vaccin.

Miocardită și pericardită
După vaccinarea cu Comirnaty există un risc crescut de miocardită și pericardită. Aceste afecțiuni se pot dezvolta în doar câteva zile după vaccinare și, în principal, au apărut în decurs de 14 zile, fiind observate mai frecvent după a doua administrare a vaccinului și mai frecvent la persoane de sex masculin mai tinere (vezi pct. 4.8). Datele disponibile sugerează că evoluția miocarditei și pericarditei după vaccinare nu este diferită de cea a miocarditei sau pericarditei, în general.

Profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să fie atenți la semnele și simptomele de miocardită și pericardită. Persoanele vaccinate (inclusiv părinții sau aparținătorii) trebuie instruite să solicite imediat asistență medicală dacă prezintă simptome care indică miocardită sau pericardită, cum ar fi dureri toracice (acute și persistente), dispnee sau palpitații după vaccinare.

Profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să ia în considerare ghidurile de specialitate și/sau să solicite consult de specialitate pentru diagnosticarea și tratarea acestei afecțiuni.

Riscul de miocardită după administrarea celei de a treia doze de Comirnaty nu a fost caracterizat încă.

Reacții asociate cu anxietatea
În asociere cu procesul de vaccinare în sine pot surveni reacții asociate cu anxietatea, incluzând reacții vasovagale (sincopă), hiperventilație sau reacții asociate stresului (de exemplu amețeală, palpitații, creșteri ale frecvenței cardiace, modificări ale tensiunii arteriale, parestezie, hipoestezie și transpirații). Reacțiile legate de stres sunt temporare și se remit de la sine. Persoanele trebuie sfătuite să aducă la cunoștința furnizorului vaccinării simptomele respective, pentru a fi evaluate. 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 și siguranța vaccinului nu au fost evaluate la persoane imunocompromise, inclusiv cele cărora li se administrează tratament imunosupresor. Eficacitatea Comirnaty poate fi diminuată la persoanele imunocompromise.

Recomandarea de a lua în considerare administrarea celei de a treia doze la persoanele imunocompromise sever se bazează pe dovezile serologice limitate, provenite dintr-o serie de cazuri din literatura de specialitate elaborată în urma abordării terapeutice a pacienților cu imunocompromitere iatrogenă după transplant de organ solid (vezi pct. 4.2).

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.

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

O cantitate mare de date observaționale provenite de la femei gravide vaccinate cu Comirnaty în al doilea și al treilea trimestru de sarcină nu au evidențiat o creștere a rezultatelor adverse cu privire la sarcină. Deși datele despre rezultatele cu privire la sarcină după vaccinarea în primul trimestru sunt limitate în prezent, nu s-a observat niciun risc crescut de avort. 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). Comirnaty poate fi utilizat în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu se anticipează apariția de efecte asupra nou-născuților/sugarilor alăptați, deoarece expunerea sistemică la Comirnaty a femeilor care alăptează este neglijabilă. Datele observaționale provenite de la femei care au alăptat după vaccinare nu au evidențiat un risc de reacții adverse la nou-născuții/sugarii alăptați. Comirnaty poate fi utilizat în timpul alăptării.

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

Participanți cu vârsta minimă de 16 ani – după 2 doze
În Studiul 2 s-a administrat cel puțin 1 doză de Comirnaty unui număr total de 22026 participanți cu vârsta minimă de 16 ani, iar placebo s-a administrat unui număr total de 22021 participanți cu vârsta minimă de 16 ani (incluzând 138, respectiv 145 adolescenți cu vârste de 16 și 17 ani, în grupurile la care s-a administrat 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, cu data limită de închidere a bazei de date 13 martie 2021 pentru perioada de monitorizare în regim orb, controlată cu placebo, până la datele de eliminare a regimului orb al participanților, un număr total de 25651 (58,2%) participanți (13031 din grupul la care s-a administrat Comirnaty și 12620 din grupul la care s-a administrat placebo), cu vârsta minimă de 16 ani, au fost monitorizați timp de ≥4 luni după a doua doză. Acest grup a inclus un număr total de 15111 participanți cu vârsta cuprinsă între 16 și 55 ani (7704 din grupul la care s-a administrat Comirnaty și 7407 din grupul la care s-a administrat placebo) și un număr total de 10540 participanți cu vârsta minimă de 56 ani (5327 din grupul la care s-a administrat Comirnaty și 5213 din grupul la care s-a administrat placebo).

La participanții cu vârsta minimă de 16 ani cărora li s-au administrat 2 doze cele mai frecvente reacții adverse au fost durere la nivelul locului de administrare a injecției (>80%), fatigabilitate (>60%), cefalee (>50%), mialgie (>40%), 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 ceva mai scăzută a evenimentelor de reactogenitate 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 – după 2 doze
În cadrul unei analize de monitorizare pe termen lung a siguranței în Studiul 2, 2260 adolescenți (1131 Comirnaty și 1129 placebo) aveau vârsta cuprinsă între 12 și 15 ani. Dintre aceștia, 1559 adolescenți (786 Comirnaty și 773 placebo) au fost monitorizați timp de≥4 luni după administrarea celei de a doua doze de Comirnaty. Evaluarea siguranței în Studiul 2 este în curs de desfășurare.

Profilul general de siguranță al Comirnaty la adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și 15 ani a fost similar cu cel observat la participanți cu vârsta de 16 ani și peste. Reacțiile adverse cele mai frecvente la adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și 15 ani cărora li s-au administrat 2 doze au fost durere la locul de administrare a injecției (>90%), fatigabilitate și cefalee (>70%), mialgie și frisoane (>40%), artralgie și febră (>20%).

Participanți cu vârsta de 16 ani și peste – după doza rapel
Unui subset de participanți la studiul de Fază 2/3, compus din 306 adulți cu vârsta cuprinsă între 18 și 55 ani, care au finalizat schema de vaccinare inițială cu administrarea a 2 doze de Comirnaty, i s-a administrat o doză rapel de Comirnaty la interval de aproximativ 6 luni (interval: 4,8-8,0 luni) după administrarea Dozei 2.

Profilul general de siguranță pentru doza de rapel a fost similar cu cel observat după 2 doze. Reacțiile adverse cele mai frecvente la participanții cu vârsta cuprinsă între 18 și 55 ani au fost durere la locul de administrare a injecției (>80%), fatigabilitate (>60%), cefalee (>40%), mialgie (>30%), frisoane și artralgie (>20%).

În Studiul 4, un studiu cu doză rapel, controlat cu placebo, participanților cu vârsta de 16 ani și peste recrutați din Studiul 2 li s-a administrat o doză rapel de Comirnaty (5081 participanți) sau placebo (5044 participanți) la cel puțin 6 luni după a doua doză de Comirnaty. În mod global, participanții cărora li s-a administrat o doză rapel au avut un timp median de monitorizare de 2,5 luni după doza rapel, până la data limită (5 octombrie 2021). Nu s-au identificat reacții adverse la Comirnaty.

Doza de rapel după vaccinarea primară cu un alt vaccin autorizat împotriva COVID-19
În cadrul a 5 studii independente privind administrarea unei doze de rapel de Comirnaty la persoane la care a fost finalizată schema de vaccinare primară cu un alt vaccin autorizat împotriva COVID-19 (doză de rapel heterolog) nu au fost identificate noi probleme legate de siguranță (vezi pct. 5.1).

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 (≤1/10),
Frecvente (≤1/100 și <1/10),
Mai puțin frecvente (≤1/1000 și <1/100),
Rare (≤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)**	**Foarte rare (<1/10000)**	**Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)**
Tulburări hematologice și limfatice			Limfadenopatie[a]			
Tulburări ale sistemului imunitar			Reacții de hipersensibilitate (de exemplu erupție cutanată tranzitorie, prurit, urticarie[b], angioedem[b])			Anafilaxie
Tulburări metabolice și de nutriție			Scăderea apetitului alimentar			
Tulburări psihice			Insomnie			
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee		Letargie	Paralizie facială periferică acută[c]		Parestezie[d]; Hipoestezie[d]
Tulburări cardiace					Miocardită[d]; Pericardită[d]	

Tulburări gastro-intestinale	Diaree[d]	Greață; vărsături[d]				
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat			Hiperhidroză; transpirații nocturne			Eritem polimorf[d]
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Artralgie; Mialgie		Durere la nivelul extremităților[e]			
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Durere la nivelul locului de administrare a injecției; Fatigabilitate; Frisoane; Febră[f]; Tumefiere la nivelul locului de administrare a injecției	Eritem la nivelul locului de administrare a injecției	Astenie; stare generală de rău; prurit la nivelul locului de administrare a injecției			Tumefiere extinsă la nivelul membrului vaccinat;[d] Tumefiere la nivelul feței[g]

a. S-a observat o frecvență mai crescută a limfadenopatiei (2,8% comparativ cu 0,4%) la participanții cărora li s-a administrat o doză rapel în Studiul 4, comparativ cu participanții cărora li s-au administrat 2 doze.
b. Categoria de frecvență pentru urticarie și angioedem a fost „rare”.
c. 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 la care s-a administrat 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 la care s-a administrat placebo.
d. Reacție adversă identificată ulterior autorizării.
e. Se referă la brațul în care s-a administrat vaccinul.
f. S-a observat o frecvență mai crescută de apariție a febrei după a doua doză comparativ cu prima doză.
g. Ulterior punerii pe piață, au fost raportate evenimente de tumefiere la nivelul feței la persoane cărora li s-au administrat anterior injecții de tip umplere dermică.

Descrierea reacțiilor adverse selecționate

Miocardită
Riscul crescut de miocardită după vaccinarea cu Comirnaty este cel mai pronunțat la persoanele de sex masculin mai tinere (vezi pct. 4.4).

Două studii farmacoepidemiologice europene de amploare au estimat riscul crescut la persoanele de sex masculin mai tinere după administrarea celei de a doua doze de Comirnaty. Într-un studiu, într-o perioadă de 7 zile după administrarea celei de a doua doze s-au constatat cu aproximativ 0,265 (IÎ 95% 0,255-0,275) mai multe cazuri de miocardită per 10 000 de persoane la persoanele de sex masculin cu vârsta de 12-29 de ani expuse, comparativ cu cele neexpuse. Într-un alt studiu, într-o perioadă de 28 de zile după administrarea celei de a doua doze s-au constatat cu 0,57 (IÎ 95% 0,39-0,75) mai multe cazuri de miocardită per 10 000 de persoane la persoanele de sex masculin cu vârsta de 16-24 de ani expuse, comparativ cu cele neexpuse.

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 reactogenității 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 – după 2 doze

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. 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 la care s-a administrat vaccin de tip ARNm COVID-19 și 18379 în grupul la care s-a administrat 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 la care s-a administrat vaccin de tip ARNm COVID-19 și 68 în grupul la care s-a administrat placebo) și 1616 participanți aveau vârsta de 75 ani și peste (804 în grupul la care s-a administrat vaccin de tip ARNm COVID-19 și 812 în grupul la care s-a administrat placebo).

La momentul analizei principale de eficacitate, participanții fuseseră monitorizați pentru boală COVID-19 simptomatică timp de 2214 persoană-ani în total în grupul la care s-a administrat vaccin de tip ARNm COVID-19 și timp de 2222 persoană-ani în total în grupul la care s-a administrat 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/m^2, 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 % (IÎ 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 (IÎ) bilateral pentru eficacitatea vaccinului este derivat prin metoda Clopper și Pearson ajustată pentru timpul de monitorizare. IÎ 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.

Au fost efectuate analize actualizate de eficacitate, cu cazuri suplimentare confirmate de boală COVID-19, colectate în perioada de monitorizare controlată cu placebo, în regim orb, reprezentând o perioadă de până la 6 luni după Doza 2, la populația evaluabilă pentru analiza de eficacitate.

Informațiile actualizate privind eficacitatea vaccinului sunt prezentate în Tabelul 3.

Tabelul 3: 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 cu SARS-CoV-2* înainte de 7 zile după Doza 2 – populație evaluabilă din punctul de vedere al eficacității (7 zile) în perioada de monitorizare controlată cu placebo

Subgrupă	**Vaccin de tip ARNm COVID-19 N[a]=20998 cazuri n1[b] Timp de monitorizare[c] (n2[d])**	**Placebo N[a]=21096 cazuri n1[b] Timp de monitorizare[c] (n2[d])**	**Eficacitatea vaccinului % (IÎ 95%[e])**
Toți participanții[f]	77 6,247 (20712)	850 6,003 (20713)	91,3 (89,0; 93,2)
16 până la 64 ani	70 4,859 (15519)	710 4,654 (15515)	90,6 (87,9; 92,7)
65 ani și peste	7 1,233 (4192)	124 1,202 (4226)	94,5 (88,3; 97,8)
65 până la 74 ani	6 0,994 (3350)	98 0,966 (3379)	94,1 (86,6; 97,9)
75 ani și peste	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

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 (simptomele au inclus: 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; vărsături).

* Participanții fără dovezi 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 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 (IÎ) 95% bilateral pentru eficacitatea vaccinului este derivat prin metoda Clopper și Pearson ajustată pentru timpul de monitorizare.
f. Au inclus cazuri confirmate la participanți cu vârsta cuprinsă între 12 și 15 ani: 0 în grupul cu vaccin de tip ARNm COVID-19; 16 în grupul cu placebo.

În cadrul analizei actualizate de eficacitate, 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 91,1% (IÎ 95% de 88,8%-93,0%) la participanții din cadrul populației evaluabile din punctul de vedere al eficacității, cu sau fără dovezi de infecție anterioară cu SARS-CoV-2.

În plus, analizele actualizate de eficacitate în funcție de subgrupe au evidențiat estimări punctuale ale eficacității similare la toate sexele, grupurile etnice, zonele geografice și la participanții cu comorbidități medicale și obezitate asociată cu risc crescut de boală COVID-19 severă.

Eficacitate împotriva bolii COVID-19 severe
Analizele actualizate de eficacitate care au luat în calcul criteriile finale secundare de evaluare a eficacității susțin beneficiul vaccinului de tip ARNm COVID-19 în prevenirea bolii COVID-19 severe.

Începând cu data de 13 martie 2021, eficacitatea vaccinului împotriva bolii COVID-19 severe este prezentată numai pentru participanții cu sau fără infecție anterioară cu SARS-CoV-2 (Tabelul 4), întrucât numărul de cazuri de boală COVID-19 la participanții fără infecție anterioară cu SARS-CoV-2 a fost același cu numărul de cazuri la participanții cu sau fără infecție anterioară cu SARS-CoV-2, atât în grupul cu vaccin de tip ARNm COVID-19, cât și în grupul cu placebo.

Tabelul 4: Eficacitatea vaccinului – Prima apariție a bolii COVID-19 severe la participanți cu sau fără infecție anterioară cu SARS-CoV-2, conform Administrației pentru Alimente și Medicamente (FDA)*, după Doza 1 sau începând cu 7 zile după Doza 2, în cadrul monitorizării controlate cu placebo

	Vaccin de tip ARNm COVID-19 Cazuri n1[a] Timp de monitorizare (n2[b])	**Placebo Cazuri n1[a] Timp de monitorizare (n2[b])**	**Eficacitatea vaccinului % (IÎ 95%[c])**
După doza 1[d]	1 8,439[e] (22505)	30 8,288[e] (22435)	96,7 (80,3; 99,9)
La 7 zile după doza 2[f]	1 6,522[g] (21649)	21 6,404[g] (21730)	95,3 (70,9; 99,9)

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 (simptomele au inclus: 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; vărsături).
* Boala COVID-19 severă conform definiției FDA reprezintă boală COVID-19 confirmată și prezența a cel puțin 1 dintre următoarele:

- Semne clinice în repaus care sugerează boală sistemică severă (frecvența respiratorie ≥30 respirații pe minut, frecvența cardiacă ≥125 bătăi pe minut, saturația de oxigen ≤93% la aerul din încăpere la nivelul mării sau raportul dintre presiunea arterială parțială a oxigenului și oxigenul inspirat fracționat <300 mmHg);
- Insuficiență respiratorie [definită prin necesitatea de oxigen cu flux crescut, ventilație non-invazivă, ventilație mecanică sau oxigenare prin membrană extracorporală (ECMO)];
- Semne evidente de șoc (tensiunea arterială sistolică <90 mmHg, tensiunea arterială diastolică <60 mmHg sau necesitatea administrării de vasopresoare);
- Disfuncție renală, hepatică sau neurologică acută, semnificativă;
- Internare într-o secție de terapie intensivă;
- Deces.

a. n1 = Număr de participanți care corespund definiției pentru criteriul final de evaluare.

b. n2 = Număr de participanți cu risc pentru criteriul final de evaluare respectiv.
c. Intervalul de încredere (IÎ) bilateral pentru eficacitatea vaccinului este derivat prin metoda Clopper și Pearson ajustată pentru timpul de monitorizare.
d. Evaluarea eficacității s-a bazat pe întreaga populație disponibilă pentru evaluarea eficacității (cu intenție de tratament modificată) la doza 1 și a inclus toți participanții randomizați cărora li s-a administrat cel puțin 1 doză de intervenție de studiu.
e. 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 Doza 1 și finalul perioadei de monitorizare.
f. Evaluarea eficacității s-a bazat pe populația evaluabilă din punctul de vedere al eficacității (7 zile) și a inclus toți participanții randomizați eligibili cărora li s-au administrat toate dozele de intervenție de studiu, întrucât participanții randomizați în intervalul de timp predefinit nu au prezentat alte abateri importante de la protocol, în opinia clinicianului.
g. 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.

Eficacitate și imunogenitate la adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și 15 ani – după 2 doze
În cadrul unei analize inițiale a Studiului 2 la adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și 15 ani (reprezentând o durată mediană a monitorizării de > 2 luni după Doza 2), 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).

Au fost efectuate analize actualizate de eficacitate cu cazuri suplimentare confirmate de COVID-19 acumulate pe parcursul monitorizării controlate cu placebo în regim orb, reprezentând până la 6 luni după Doza 2 în cadrul populației la care s-a evaluat eficacitatea.

În cadrul analizei actualizate de eficacitate a Studiului 2 la adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și 15 ani, fără dovezi de infecție anterioară, nu au existat cazuri la 1057 participanți cărora li s-a administrat vaccinul și au existat 28 cazuri din 1030 participanți cărora li s-a administrat placebo. Estimarea punctuală a eficacității este 100% (interval de încredere 95%: 86,8; 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 30 cazuri din cei 1109 participanți cărora li s-a administrat placebo. De asemenea, acest lucru arată că estimarea punctuală pentru eficacitate este 100% (interval de încredere 95%: 87,5; 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 IÎ 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 IÎ 95% bilateral pentru raportul mediei geometrice [RMG] a fost >0,67.

Imunogenitate la participanți cu vârsta de 18 ani și peste – după doza rapel
Eficacitatea unei doze rapel de Comirnaty s-a bazat pe o evaluare a unor titruri de anticorpi neutralizanți 50% (NT50) împotriva SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020) în Studiul 2. În acest studiu, doza rapel a fost administrată la 5-8 luni (mediana 7 luni) după a doua doză. În Studiul 2, analizele NT50 la 1 lună după doza rapel, comparativ cu 1 lună după schema primară de vaccinare la persoanele cu vârsta cuprinsă între 18 și 55 ani care nu au prezentat dovezi serologice sau virusologice de infecție

anterioară cu SARS-CoV-2 timp de până la 1 lună după administrarea rapelului au demonstrat non-inferioritate, atât în ceea ce privește raportul mediei geometrice (RMG), cât și diferența în ratele de răspuns serologic. Răspunsul serologic la un participant a fost definit ca atingerea unei creșteri ≥4 ori a NT50 față de momentul inițial (înainte de schema primară de vaccinare). Aceste analize sunt prezentate succint în Tabelul 5.

Tabelul 5: Analiza de neutralizare SARS-CoV-2 – NT50 (titru)† (SARS-CoV-2 USA WA1/2020) – comparație a MGT și a ratei de răspuns serologic la 1 lună după doza rapel cu cele obținute la 1 lună după schema primară de vaccinare– participanți cu vârsta cuprinsă între 18 și 55 ani fără dovedi de infecție timp de până la 1 lună după doza rapel* – populație cu imunogenitate evaluabilă după doza rapel±

	n	1 lună după doza rapel (IÎ 95%)	1 lună după schema schema primară de vaccinare (IÎ 95%)	1 lună după doza rapel/ - 1 lună după schema schema primară de vaccinare (IÎ 97,5%)	Obiectiv de non-inferioritate atins (D/N)
Media geometrică a titrului de anticorpi neutralizanți 50% (MGT[b])	212[a]	2466,0[b] (2202,6; 2760,8)	750,6[b] (656,2; 858,6)	3,29[c] (2,77; 3,90)	D[d]
Rata de răspuns serologic (%) pentru titrul de anticorpi neutralizanți 50%†	200[e]	199[f] 99,5% (97,2%; 100,0%)	196[f] 98,0% (95,0%; 99,5%)	1,5%[g] (-0,7%; 3,7%[h])	D[i]

Abrevieri: IÎ = interval de încredere; RMG = raportul mediei geometrice; MGT = media geometrică a titrurilor; LIC = limita inferioară de cuantificare; legare N = legare de nucleoproteina SARS-CoV-2; TAAN = test de amplificare a acidului nucleic; NT50 = titru de anticorp neutralizant 50%; SARS-CoV-2 = sindrom respirator acut sever coronavirus 2; D/N = da/nu.

† SARS-CoV-2 NT50 au fost determinate utilizând analiza de microneutralizare a virusului SARS-CoV-2 mNeonGreen. Analiza utilizează un virus raportor fluorescent derivat din tulpina USA_WA1/2020, iar neutralizarea virusului se interpretează în monostraturile celulare Vero. Proba de NT50 se definește ca diluția serică reciprocă la care un procent de 50% din virus este neutralizat.

* Participanții fără dovezi serologice sau virusologice (până la 1 lună după administrarea unei doze rapel de Comirnaty) de infecție anterioară cu SARS-CoV-2 (adică rezultat negativ la testul de anticorpi cu legare N [ser] și SARS-CoV-2 nedetectat prin TAAN [frotiu nazal]) care au prezentat un rezultat negativ la TAAN (frotiu nazal) la orice vizită neprogramată până la 1 lună după administrarea dozei rapel au fost incluși în analiză.

± Toți participanții eligibili cărora li s-au administrat 2 doze de Comirnaty, conform randomizării inițiale, Doza 2 fiind administrată în intervalul de timp predefinit (în interval de 19-42 zile după Doza 1), li s-a administrat o doză rapel de Comirnaty, au prezentat cel puțin 1 rezultat de imunogenitate valabil și clar după administrarea dozei rapel la o recoltare de sânge în intervalul de timp adecvat (în interval de 28-42 zile după administrarea dozei rapel) și nu au prezentat alte abateri importante de la protocol, conform opiniei clinicianului.

a. n = Număr de participanți cu rezultate valabile și clare la analiză, la ambele momente de recoltare din intervalul de timp specificat.

b. MGT și IÎ 95% bilaterale au fost calculate prin creșterea exponențială a logaritmului mediu al titrurilor și a IÎ corespunzătoare (pe baza distribuției testului t Student). Rezultatele analizei situate sub LIC au fost stabilite la 0,5 × LIC.

c. RMG și IÎ 97,5% bilaterale au fost calculate prin creșterea exponențială a diferențelor medii dintre logaritmii analizei și IÎ corespunzătoare (pe baza distribuției testului t Student).

d. Non-inferioritatea se declară dacă limita inferioară a IÎ 97,5% bilateral pentru RMG este >0,67 și estimarea punctuală a RMG este ≥0,80.

e. n = Număr de participanți cu rezultate valabile și clare la analiză pentru analiza specificată la momentul inițial, la 1 lună după administrarea Dozei 2 și la 1 lună după administrarea dozei rapel în intervalul de timp specificat. Aceste valori constituie numitorul calculelor procentuale.
f. Număr de participanți cu răspuns serologic pentru analiza dată la doza dată/momentul recoltării. IÎ bilateral exact pe baza metodei Clopper-Pearson.
g. Diferența de proporții exprimată procentual (la 1 lună după doza rapel – 1 lună după Doza 2).
h. IÎ bilateral Wald ajustat pentru diferența de proporții, exprimat procentual.
i. Non-inferioritatea se declară dacă limita inferioară a IÎ 97,5% bilateral pentru diferența procentuală este >-10%.

Eficacitate relativă a vaccinului la participanți cu vârsta de 16 ani și peste – după doza rapel
O analiză intermediară de eficacitate în Studiul 4, un studiu cu doză rapel, controlat cu placebo, efectuat la aproximativ 10000 participanți cu vârsta de 16 ani și peste, care au fost recrutați din Studiul 2, a evaluat cazurile de COVID-19 confirmate acumulate începând cu cel puțin 7 zile după vaccinarea cu doza rapel până la data limită de închidere a bazei de date de 5 octombrie 2021, care reprezintă o mediană de 2,5 luni de monitorizare după doza rapel. Doza rapel a fost administrată la 5-13 luni (mediana 11 luni) după a doua doză. A fost evaluată eficacitatea dozei rapel de vaccin Comirnaty după schema primară comparativ cu grupul cu doză rapel de placebo căruia i s-a administrat doar doza din schema primară.

Informațiile privind eficacitatea relativă a vaccinului la participanții cu vârsta de 16 ani și peste, fără dovezi anterioare de infecție cu SARS-CoV-2, sunt prezentate în Tabelul 6. Eficacitatea relativă a vaccinului la participanții cu sau fără dovezi de infecție anterioară cu SARS-CoV-2 a fost 94,6% (interval de încredere 95%: 88,5%-97,9%), similară celei observate la participanții fără dovezi de infecție anterioară. Cazurile primare de COVID-19 observate începând cu 7 zile după vaccinarea cu doza rapel au fost 7 cazuri primare în grupul cu Comirnaty și 124 cazuri primare în grupul cu placebo.

Tabelul 6: Eficacitatea vaccinului – Prima apariție a bolii COVID-19 începând cu 7 zile după vaccinarea cu doza rapel – participanți cu vârsta de 16 ani și peste fără dovezi de infecție – populație evaluabilă din punctul de vedere al eficacității

Prima apariție a bolii COVID-19 începând cu 7 zile după doza rapel la participanți fără dovezi de infecție anterioară cu SARS-CoV-2*			
	Comirnaty N[a]=4695 cazuri n1[b] Timp de monitorizare[c] (n2[d])	**Placebo N[a]=4671 cazuri n1[b] Timp de monitorizare[c] (n2[d])**	**Eficacitate relativă a vaccinului[e] % (IÎ 95%[f])**
Prima apariție a bolii COVID-19 începând cu 7 zile după vaccinarea cu doza rapel	6 0,823 (4659)	123 0,792 (4614)	95,3 (89,5; 98,3)

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 (simptomele au inclus: 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; vărsături).
* Participanții fără dovezi serologice sau virusologice (înainte de 7 zile după administrarea dozei rapel) 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 NAAT [frotiu nazal] la Vizita 1 și cu rezultat negativ la NAAT [frotiu nazal] la orice vizită neprogramată înainte de 7 zile după doza rapel) 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 rapel și finalul perioadei de monitorizare.
d. n2 = Număr de participanți cu risc pentru criteriul final de evaluare respectiv.

e. Eficacitatea relativă a vaccinului în grupul cu doză rapel de Comirnaty comparativ cu grupul cu placebo (fără doză rapel).
f. Intervalul de încredere (IÎ) bilateral pentru eficacitatea relativă a vaccinului este derivat prin metoda Clopper și Pearson ajustată pentru timpul de monitorizare.

Imunogenitatea unei doze de rapel după vaccinarea primară cu un alt vaccin autorizat împotriva COVID-19
Eficacitatea unei doze de rapel de Comirnaty (30 µg) la persoane care au finalizat vaccinarea primară cu un alt vaccin autorizat împotriva COVID-19 (doză de rapel heterolog) este derivată din datele privind imunogenitatea din cadrul unui studiu clinic (NCT04889209) independent al Institutului Național de Sănătate (NIH), de fază 1/2, în regim deschis efectuat în Statele Unite ale Americii. În cadrul acestui studiu, adulții (interval de vârstă cuprins între 19 și 80 ani) care au finalizat schema de vaccinare primară cu o serie de 2 doze de Moderna 100 µg (N = 51, vârsta medie 54±17), o doză unică de Janssen (N = 53, vârsta medie 48±14), sau o serie de 2 doze de Comirnaty 30 µg (N = 50, vârsta medie 50±18) cu cel puțin 12 săptămâni înainte de înrolare și care nu au raportat antecedente de infecție cu SARS-CoV-2 cărora li s-a administrat o doză de rapel de Comirnaty (30 µg). Rapelul cu Comirnaty a indus o creștere de 36, 12 și 20 RMG de ori a titrurilor de neutralizare după dozele primare de Janssen, Moderna și respectiv Comirnaty.

Administrarea de doze rapel heterolog cu Comirnaty a fost evaluată, de asemenea, în studiul Cov-BOOST (EudraCT 2021-002175-19), un studiu multicentric, randomizat, controlat, de fază 2 cu vaccinare cu a treia doză de rapel împotriva COVID-19, în care 107 participanți adulți (vârsta mediană 71 ani, interval intercvartilic de vârstă cuprins între 54 și 77 ani) au fost randomizați la cel puțin 70 zile după 2 doze de vaccin AstraZeneca împotriva COVID-19. După seria primară de vaccin AstraZeneca împotriva COVID-19, modificarea TN50 RMG de ori a anticorpilor neutralizanți la pseudovirus (tip sălbatic) a crescut de 21,6 ori cu rapelul heterolog cu Comirnaty (n = 95).

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 femelelor 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 fetuși și pui. Nu au existat efecte asociate vaccinului asupra fertilității femelelor, sarcinii sau dezvoltării embrio-fetale sau a puilor. Nu sunt disponibile date cu Comirnaty privind transferul placentar al vaccinului sau excreția în lapte.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

((4-hidroxibutil)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
Trometamol
Clorhidrat de trometamol
Sucroză
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

Flaconul nedeschis

Flaconul congelat
12 luni, dacă este păstrat la temperaturi cuprinse între -90°C și -60°C.

Vaccinul va fi primit congelat la temperaturi cuprinse între -90°C și -60°C. La primire, vaccinul congelat poate fi păstrat la temperaturi cuprinse între -90°C și -60°C sau la temperaturi cuprinse între 2°C și 8°C.

În cazul în care sunt păstrate congelate la temperaturi cuprinse între -90°C și -60°C, ambalajele cu 10 flacoane de vaccin pot fi decongelate la temperaturi cuprinse între 2°C și 8°C timp de 6 ore sau flacoanele individuale pot fi decongelate la temperatura camerei (până la 30°C) timp de 30 minute.

Flaconul decongelat
10 săptămâni păstrare și transport la temperaturi cuprinse între 2°C și 8°C în cadrul perioadei de valabilitate de 12 luni.

- Atunci când vaccinul este adus la temperaturi cuprinse între 2°C și 8°C spre păstrare, data de expirare actualizată trebuie înscrisă pe cutie, iar vaccinul trebuie utilizat sau eliminat până la data de expirare actualizată. Data de expirare originală trebuie tăiată.
- Dacă vaccinul este primit la temperaturi cuprinse între 2°C și 8°C, trebuie păstrat la temperaturi cuprinse între 2°C și 8°C. Data de expirare de pe cutie trebuie să fi fost actualizată astfel încât să reflecte data de expirare în condiții de păstrare la frigider și data de expirare originală trebuie să fi fost tăiată.

Înainte de utilizare, flacoanele nedeschise pot fi păstrate timp de până la 12 ore la temperaturi cuprinse între 8°C și 30°C.
Flacoanele decongelate pot fi manipulate în condițiile de iluminare din încăpere.

După decongelare, vaccinul nu trebuie recongelat.

Gestionarea variațiilor de temperatură în perioada de păstrare în frigider
- Datele de stabilitate indică faptul că flaconul nedeschis este stabil timp de până la 10 săptămâni, în condiții de păstrare la temperaturi cuprinse între -2°C și 2°C, în cadrul perioadei de păstrare de 10 săptămâni la temperaturi cuprinse între 2°C și 8°C.
- Datele de stabilitate indică faptul că flaconul poate fi păstrat timp de până la 24 ore la temperaturi cuprinse între 8°C și 30°C, inclusiv până la 12 ore după prima perforare.

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

Flaconul deschis

Stabilitatea fizico-chimică în timpul utilizării a fost demonstrată pentru 12 ore, la temperaturi cuprinse între 2°C și 30°C, aceasta incluzând un timp de transport de până la 6 ore. Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat, exceptând situația în care metoda de deschidere înlătură riscurile 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.

Pentru condițiile de păstrare după decongelare și prima deschidere, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

2,25 ml dispersie într-un flacon multidoză, de 2 ml, transparent (sticlă de tip I) prevăzut cu dop (cauciuc bromobutilic sintetic) și capac detașabil, fără filet, din plastic, de culoare gri, cu sigiliu din aluminiu. Fiecare flacon conține 6 doze, vezi pct. 6.6.

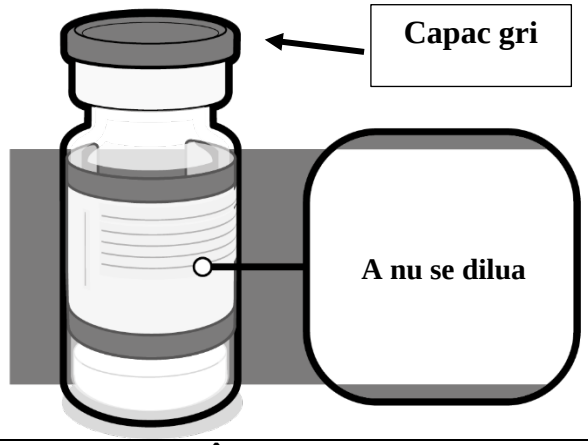
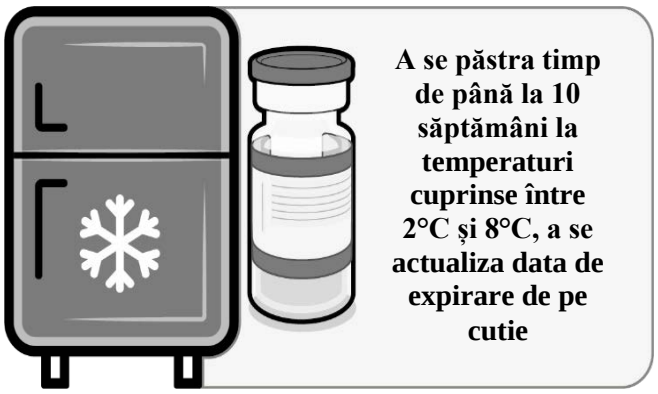
Mărimi de ambalaj: 10 flacoane sau 195 flacoane

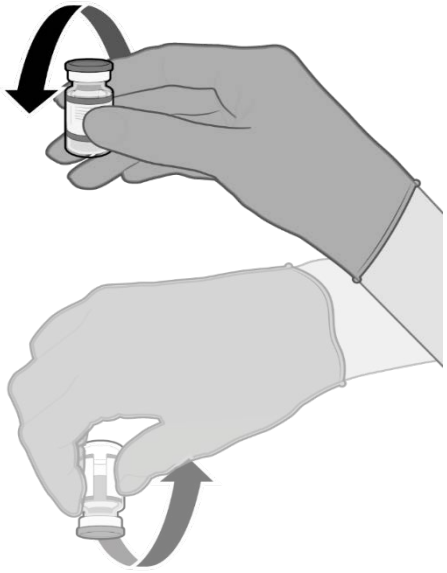
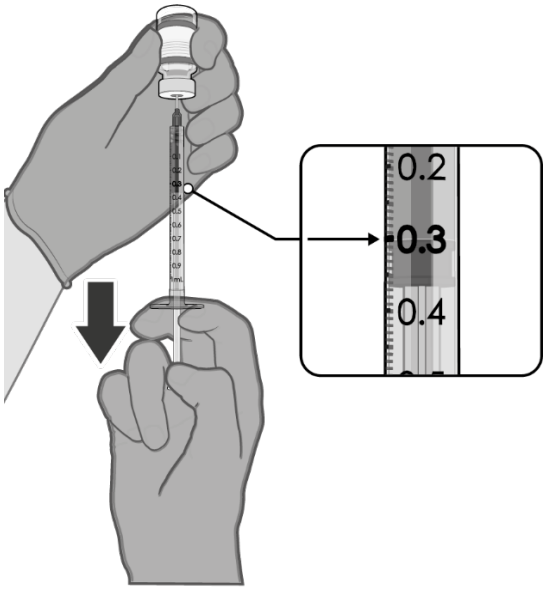
Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

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.

VERIFICAREA FLACONULUI DE COMIRNATY 30 MICROGRAME/DOZĂ DISPERSIE INJECTABILĂ (12 ANI ȘI PESTE)	
	• Se verifică dacă flaconul are un capac fără filet din plastic de culoare gri. • Dacă flaconul are un capac fără filet din plastic de culoare mov, consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru Comirnaty 30 micrograme/doză concentrat pentru dispersie injectabilă. • Dacă flaconul are un capac fără filet din plastic de culoare portocalie, consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru Comirnaty 10 micrograme/doză concentrat pentru dispersie injectabilă.
MANIPULARE ÎNAINTE DE UTILIZARE PENTRU COMIRNATY 30 MICROGRAME/DOZĂ DISPERSIE INJECTABILĂ (12 ANI ȘI PESTE)	
	• Dacă flaconul multidoză se păstrează congelat, trebuie decongelat înainte de utilizare. Flacoanele congelate trebuie transferate într-un mediu cu temperaturi cuprinse între 2°C și 8°C pentru a se decongela; decongelarea unui ambalaj cu 10 flacoane poate dura 6 ore. Se va asigura faptul că flacoanele sunt complet decongelate înainte de utilizare. • Atunci când flacoanele sunt aduse la temperaturi cuprinse între 2°C și 8°C spre păstrare, data de expirare de pe cutie trebuie actualizată. • Flacoanele nedeschise pot fi păstrate timp de până la 10 săptămâni la temperaturi cuprinse între 2°C și 8°C; a nu se depăși data de expirare tipărită (EXP). • Alternativ, flacoanele congelate individuale pot fi decongelate timp de 30 minute, la temperaturi de până la 30°C. • Înainte de utilizare, flaconul nedeschis poate fi păstrat timp de până la 12 ore la temperaturi de până la 30°C. Flacoanele decongelate pot fi manipulate în condițiile de iluminare din încăpere.

 **Ușor de 10 ori**	• Se amestecă ușor prin răsturnarea flacoanelor de 10 ori înainte de utilizare. A nu se agita. • Înainte de amestecare, dispersia decongelată poate conține particule amorfe, opace, de culoare albă până la aproape albă. • După amestecare, vaccinul trebuie să se prezinte sub forma unei dispersii de culoare albă până la aproape albă, fără particule vizibile. Vaccinul nu va fi utilizat dacă sunt prezente particule sau modificări de culoare.
PREPARAREA DOZELOR INDIVIDUALE DE 0,3 ml DE COMIRNATY 30 MICROGRAME/DOZĂ DISPERSIE INJECTABILĂ (12 ANI ȘI PESTE)	
 **0,3 ml vaccin**	• 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. • Data/ora adecvate trebuie înscrise pe flacon. Orice cantitate neutilizată de vaccin trebuie eliminată în decurs de 12 ore de la prima perforare.

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 21 decembrie 2020
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 3 noiembrie 2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

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

▼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 10 micrograme/doză concentrat pentru dispersie injectabilă
Vaccin de tip ARNm COVID-19 (cu nucleozide modificate)

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Acesta este un flacon multidoză cu capac fără filet, de culoare portocalie și trebuie diluat înainte de utilizare.

După diluare, un flacon (1,3 ml) conține 10 doze a câte 0,2 ml, vezi pct. 4.2 și 6.6.

O doză (0,2 ml) conține 10 micrograme de tozinameran, un vaccin de tip ARNm COVID-19 (înglobat în nanoparticule lipidice).

Tozinameranul este un ARN mesager (ARNm) monocatenar cu capăt 5', produs prin utilizarea unei transcripții *in vitro* acelulare, 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 10 micrograme/doză concentrat pentru dispersie injectabilă este indicat pentru imunizare activă pentru prevenirea bolii COVID-19 cauzate de virusul SARS-CoV-2, la copii cu vârsta cuprinsă între 5 și 11 ani.

Utilizarea acestui vaccin trebuie să țină cont de recomandările oficiale.

4.2 Doze și mod de administrare

<u>Doze</u>

Copii cu vârsta cuprinsă între 5 și 11 ani (adică de la 5 la sub 12 ani)
Comirnaty 10 micrograme/doză se administrează intramuscular după diluare, sub forma unei scheme primare de vaccinare cu 2 doze (a câte 0,2 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).

Pacienți imunocompromiși sever cu vârsta de 5 ani și peste
Persoanelor imunocompromise sever li se poate administra intramuscular a treia doză din schema primară la interval de cel puțin 28 zile după a doua doză (vezi pct. 4.4).

Interschimbabilitate
Interschimbabilitatea Comirnaty cu vaccinuri împotriva bolii COVID-19 de la alți fabricanți pentru completarea schemei primare nu a fost stabilită. Persoanelor cărora li s-a administrat o doză de Comirnaty trebuie să li se administreze în continuare Comirnaty pentru completarea schemei primare.

Comirnaty 10 micrograme/doză trebuie utilizat numai la copii cu vârsta cuprinsă între 5 și 11 ani.

Copii și adolescenți
Siguranța și eficacitatea Comirnaty la copii cu vârsta sub 5 ani nu au fost încă stabilite.

Mod de administrare

Comirnaty 10 micrograme/doză concentrat pentru dispersie injectabilă trebuie administrat intramuscular după diluare (vezi pct. 6.6).

După diluare, flacoanele de Comirnaty conțin 10 doze de vaccin, a câte 0,2 ml. Pentru a extrage 10 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 10 doze dintr-un singur flacon. Indiferent de tipul de seringă și de ac:

- Fiecare doză trebuie să conțină 0,2 ml de vaccin.
- În cazul în care cantitatea de vaccin rămasă în flacon nu poate furniza o doză integrală de 0,2 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 după o doză anterioară de Comirnaty nu trebuie să li se administreze încă o doză de vaccin.

Miocardită și pericardită
După vaccinarea cu Comirnaty există un risc crescut de miocardită și pericardită. Aceste afecțiuni se pot dezvolta în doar câteva zile după vaccinare și, în principal, au apărut în decurs de 14 zile, fiind observate mai frecvent după a doua administrare a vaccinului și mai frecvent la persoane de sex masculin mai tinere (vezi pct. 4.8). Datele disponibile sugerează că evoluția miocarditei și pericarditei după vaccinare nu este diferită de cea a miocarditei sau pericarditei, în general.

Profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să fie atenți la semnele și simptomele de miocardită și pericardită. Persoanele vaccinate (inclusiv părinții sau aparținătorii) trebuie instruite să solicite imediat asistență medicală dacă prezintă simptome care indică miocardită sau pericardită, cum ar fi dureri toracice (acute și persistente), dispnee sau palpitații după vaccinare.

Profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să ia în considerare ghidurile de specialitate și/sau să solicite consult de specialitate pentru diagnosticarea și tratarea acestei afecțiuni.

Riscul de miocardită după administrarea celei de a treia doze de Comirnaty nu a fost caracterizat încă.

Reacții asociate cu anxietatea
În asociere cu procesul de vaccinare în sine pot surveni reacții asociate cu anxietatea, incluzând reacții vasovagale (sincopă), hiperventilație sau reacții asociate stresului (de exemplu amețeală, palpitații, creșteri ale frecvenței cardiace, modificări ale tensiunii arteriale, parestezie, hipoestezie și transpirații). Reacțiile legate de stres sunt temporare și se remit de la sine. Persoanele trebuie sfătuite să aducă la cunoștința furnizorului vaccinării simptomele respective, pentru a fi evaluate. 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 și siguranța vaccinului nu au fost evaluate la persoane imunocompromise, inclusiv cele cărora li se administrează tratament imunosupresor. Eficacitatea Comirnaty poate fi diminuată la persoanele imunocompromise.

Recomandarea de a lua în considerare administrarea celei de a treia doze la persoanele imunocompromise sever se bazează pe dovezile serologice limitate, provenite dintr-o serie de cazuri din literatura de specialitate elaborată în urma abordării terapeutice a pacienților adulți cu imunocompromitere iatrogenă după transplant de organ solid (vezi pct. 4.2).

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.

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

O cantitate mare de date observaționale provenite de la femei gravide vaccinate cu Comirnaty în al doilea și al treilea trimestru de sarcină nu au evidențiat o creștere a rezultatelor adverse cu privire la sarcină. Deși datele despre rezultatele cu privire la sarcină după vaccinarea în primul trimestru sunt limitate în prezent, nu s-a observat niciun risc crescut de avort. 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). Comirnaty poate fi utilizat în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu se anticipează apariția de efecte asupra nou-născuților/sugarilor alăptați, deoarece expunerea sistemică la Comirnaty a femeilor care alăptează este neglijabilă. Datele observaționale provenite de la femei care au alăptat după vaccinare nu au evidențiat un risc de reacții adverse la nou-născuții/sugarii alăptați. Comirnaty poate fi utilizat în timpul alăptării.

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

Copii cu vârsta cuprinsă între 5 și 11 ani (adică de la 5 la sub 12 ani) – după 2 doze
În Studiul 3, s-a administrat cel puțin 1 doză de Comirnaty 10 µg unui număr total de 1518 copii cu vârsta cuprinsă între 5 și 11 ani, iar placebo s-a administrat unui număr total de 750 copii cu vârsta cuprinsă între 5 și 11 ani. La momentul analizei din faza 2/3 a Studiului 3, cu date până la data limită de închidere a bazei de date, 6 septembrie 2021, 2158 copii (95,1%) (1444 în grupul la care s-a administrat Comirnaty 10 µg și 714 în grupul la care s-a administrat placebo) au fost monitorizați timp de cel puțin 2 luni după administrarea celei de a doua doze de Comirnaty 10 µg. De asemenea, o analiză a datelor privind evenimentele adverse din faza 2/3 a Studiului 3 a inclus alți 2379 participanți [1,591 în grupul la care s-a administrat Comirnaty 10 µg și 788 în grupul la care s-a administrat placebo], dintre care 71,2% au avut o perioadă de monitorizare de cel puțin 2 săptămâni după Doza 2 până la data limită de închidere a bazei de date, 8 octombrie 2021. Evaluarea siguranței în Studiul 3 este în curs de desfășurare.

Profilul general de siguranță al Comirnaty la adolescenți cu vârsta cuprinsă între 5 și 15 ani a fost similar cu cel observat la participanți cu vârsta de 16 ani și peste. Reacțiile adverse cele mai frecvente la copii cu vârsta cuprinsă între 5 și 11 ani au fost durere la nivelul locului de administrare a injecției

(>80%), oboseală (>50%), cefalee (>30%), eritem și edem la nivelul locului de administrare a injecției (>20%), mialgie și frisoane (>10%).

Adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și 15 ani – după 2 doze
În cadrul unei analize de monitorizare pe termen lung a siguranței în Studiul 2, 2260 adolescenți (1131 în grupul la care s-a administrat Comirnaty și 1129 în grupul la care s-a administrat placebo) aveau vârsta cuprinsă între 12 și 15 ani. Dintre aceștia, 1559 adolescenți (786 în grupul la care s-a administrat Comirnaty și 773 în grupul la care s-a administrat placebo) au fost monitorizați timp de ≥4 luni după administrarea celei de a doua doze de Comirnaty. Evaluarea siguranței în Studiul 2 este în curs de desfășurare.

Profilul general de siguranță al Comirnaty la adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și 15 ani a fost similar cu cel observat la participanți cu vârsta de 16 ani și peste. Reacțiile adverse cele mai frecvente la adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și 15 ani cărora li s-au administrat 2 doze au fost durere la locul de administrare a injecției (>90%), fatigabilitate și cefalee (>70%), mialgie și frisoane (>40%), artralgie și febră (>20%).

Participanți cu vârsta minimă de 16 ani – după 2 doze
În Studiul 2 s-a administrat cel puțin 1 doză de Comirnaty 30 µg unui număr total de 22026 participanți cu vârsta minimă de 16 ani, iar placebo s-a administrat unui număr total de 22021 participanți cu vârsta minimă de 16 ani (incluzând 138, respectiv 145 adolescenți cu vârste de 16 și 17 ani, în grupurile la care s-a administrat 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, cu data limită de închidere a bazei de date 13 martie 2021 pentru perioada de monitorizare în regim orb, controlată cu placebo, până la datele de eliminare a regimului orb al participanților, un număr total de 25651 (58,2%) participanți (13031 din grupul la care s-a administrat Comirnaty și 12620 din grupul la care s-a administrat placebo), cu vârsta minimă de 16 ani, au fost monitorizați timp de ≥4 luni după a doua doză. Acest grup a inclus un număr total de 15111 participanți cu vârsta cuprinsă între 16 și 55 ani (7704 din grupul la care s-a administrat Comirnaty și 7407 din grupul la care s-a administrat placebo) și un număr total de 10540 participanți cu vârsta minimă de 56 ani (5327 din grupul la care s-a administrat Comirnaty și 5213 din grupul la care s-a administrat placebo).

La participanții cu vârsta minimă de 16 ani cărora li s-au administrat 2 doze cele mai frecvente reacții adverse au fost durere la nivelul locului de administrare a injecției (>80%), fatigabilitate (>60%), cefalee (>50%), mialgie (>40%), 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 ceva mai scăzută a evenimentelor de reactogenitate 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.

Participanți cu vârsta de 16 ani și peste – după doza rapel
Unui subset de participanți la studiul de Fază 2/3, compus din 306 adulți cu vârsta cuprinsă între 18 și 55 ani, care au finalizat schema de vaccinare inițială cu administrarea a 2 doze de Comirnaty, i s-a administrat o doză rapel de Comirnaty la interval de aproximativ 6 luni (interval: 4,8-8,0 luni) după administrarea Dozei 2.

Profilul general de siguranță pentru doza de rapel a fost similar cu cel observat după 2 doze. Reacțiile adverse cele mai frecvente la participanții cu vârsta cuprinsă între 18 și 55 ani au fost durere la locul de administrare a injecției (>80%), fatigabilitate (>60%), cefalee (>40%), mialgie (>30%), frisoane și artralgie (>20%).

În Studiul 4, un studiu cu doză rapel, controlat cu placebo, participanților cu vârsta de 16 ani și peste recrutați din Studiul 2 li s-a administrat o doză rapel de Comirnaty (5081 participanți) sau placebo (5044 participanți) la cel puțin 6 luni după a doua doză de Comirnaty. În mod global, participanții cărora li s-a administrat o doză rapel au avut un timp median de monitorizare de 2,5 luni după doza rapel, până la data limită (5 octombrie 2021). Nu s-au identificat reacții adverse la Comirnaty.

Doza de rapel după vaccinarea primară cu un alt vaccin autorizat împotriva COVID-19
În cadrul a 5 studii independente privind administrarea unei doze de rapel de Comirnaty la persoane la care a fost finalizată schema de vaccinare primară cu un alt vaccin autorizat împotriva COVID-19 (doză de rapel heterolog) nu au fost identificate noi probleme legate de siguranță (vezi pct. 5.1).

Lista reacțiilor adverse din studiile clinice și din experiența ulterioară autorizării la persoane cu vârsta minimă de 5 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 (≤1/10),
Frecvente (≤1/100 și <1/10),
Mai puțin frecvente (≤1/1000 și <1/100),
Rare (≤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 5 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)**	**Foarte rare (<1/10000)**	**Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)**
Tulburări hematologice și limfatice			Limfadenopatie[a]			
Tulburări ale sistemului imunitar			Reacții de hipersensibilitate (de exemplu erupție cutanată tranzitorie, prurit, urticarie[b], angioedem[b])			Anafilaxie
Tulburări metabolice și de nutriție			Scăderea apetitului alimentar			
Tulburări psihice			Insomnie			
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee		Letargie	Paralizie facială periferică acută[c]		Parestezie[d]; Hipoestezie[d]
Tulburări cardiace					Miocardită[d]; Pericardită[d]	

Tulburări gastro-intestinale	Diaree[d]	Greață; vărsături[d]				
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat			Hiperhidroză; transpirații nocturne			Eritem polimorf[d]
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Artralgie; Mialgie		Durere la nivelul extremităților[e]			
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Durere la nivelul locului de administrare a injecției; Fatigabilitate; Frisoane; Febră[f]; Tumefiere la nivelul locului de administrare a injecției	Eritem la nivelul locului de administrare a injecției[h]	Astenie; stare generală de rău; prurit la nivelul locului de administrare a injecției			Tumefiere extinsă la nivelul membrului vaccinat;[d] Tumefiere la nivelul feței[g]

a. S-a observat o frecvență mai crescută a limfadenopatiei (2,8% comparativ cu 0,4%) la participanții cărora li s-a administrat o doză rapel în Studiul 4, comparativ cu participanții cărora li s-au administrat 2 doze.
b. Categoria de frecvență pentru urticarie și angioedem a fost „rare”.
c. 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 la care s-a administrat 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 la care s-a administrat placebo.
d. Reacție adversă identificată ulterior autorizării.
e. Se referă la brațul în care s-a administrat vaccinul.
f. S-a observat o frecvență mai crescută de apariție a febrei după a doua doză comparativ cu prima doză.
g. Ulterior punerii pe piață, au fost raportate evenimente de tumefiere la nivelul feței la persoane cărora li s-au administrat anterior injecții de tip umplere dermică.
h. Eritemul la nivelul locului de administrare a injecției a survenit cu o frecvență mai mare (foarte frecvente) la copii cu vârsta cuprinsă între 5 și 11 ani.

Descrierea reacțiilor adverse selecționate

Miocardită
Riscul crescut de miocardită după vaccinarea cu Comirnaty este cel mai pronunțat la persoanele de sex masculin mai tinere (vezi pct. 4.4).

Două studii farmacoepidemiologice europene de amploare au estimat riscul crescut la persoanele de sex masculin mai tinere după administrarea celei de a doua doze de Comirnaty. Într-un studiu, într-o perioadă de 7 zile după administrarea celei de a doua doze s-au constatat cu aproximativ 0,265 (IÎ 95% 0,255-0,275) mai multe cazuri de miocardită per 10 000 de persoane la persoanele de sex masculin cu vârsta de 12-29 de ani expuse, comparativ cu cele neexpuse. Într-un alt studiu, într-o perioadă de 28 de zile după administrarea celei de a doua doze s-au constatat cu 0,57 (IÎ 95% 0,39-0,75) mai multe cazuri de miocardită per 10 000 de persoane la persoanele de sex masculin cu vârsta de 16-24 de ani expuse, comparativ cu cele neexpuse.

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 reactogenității 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 – după 2 doze

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. 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 la care s-a administrat vaccin de tip ARNm COVID-19 și 18379 în grupul la care s-a administrat 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 la care s-a administrat vaccin de tip ARNm COVID-19 și 68 în grupul la care s-a administrat placebo) și 1616 participanți aveau vârsta de 75 ani și peste (804 în grupul la care s-a administrat vaccin de tip ARNm COVID-19 și 812 în grupul la care s-a administrat placebo).

La momentul analizei principale de eficacitate, participanții fuseseră monitorizați pentru boală COVID-19 simptomatică timp de 2214 persoană-ani în total în grupul la care s-a administrat vaccin de tip ARNm COVID-19 și timp de 2222 persoană-ani în total în grupul la care s-a administrat 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/m^2, 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 % (IÎ 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 (IÎ) bilateral pentru eficacitatea vaccinului este derivat prin metoda Clopper și Pearson ajustată pentru timpul de monitorizare. IÎ 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.

Au fost efectuate analize actualizate de eficacitate, cu cazuri suplimentare confirmate de boală COVID-19, colectate în perioada de monitorizare controlată cu placebo, în regim orb, reprezentând o perioadă de până la 6 luni după Doza 2, la populația evaluabilă pentru analiza de eficacitate.

Informațiile actualizate privind eficacitatea vaccinului sunt prezentate în Tabelul 3.

Tabelul 3: 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 cu SARS-CoV-2* înainte de 7 zile după Doza 2 – populație evaluabilă din punctul de vedere al eficacității (7 zile) în perioada de monitorizare controlată cu placebo

Subgrupă	Vaccin de tip ARNm COVID-19 N[a]=20998 cazuri n1[b] Timp de monitorizare[c] (n2[d])	Placebo N[a]=21096 cazuri n1[b] Timp de monitorizare[c] (n2[d])	Eficacitatea vaccinului % (IÎ 95%[e])
Toți participanții[f]	77 6,247 (20712)	850 6,003 (20713)	91,3 (89,0; 93,2)
16 până la 64 ani	70 4,859 (15519)	710 4,654 (15515)	90,6 (87,9; 92,7)
65 ani și peste	7 1,233 (4192)	124 1,202 (4226)	94,5 (88,3; 97,8)
65 până la 74 ani	6 0,994 (3350)	98 0,966 (3379)	94,1 (86,6; 97,9)
75 ani și peste	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

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 (simptomele au inclus: 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; vărsături).

* Participanții fără dovezi 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 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 (IÎ) 95% bilateral pentru eficacitatea vaccinului este derivat prin metoda Clopper și Pearson ajustată pentru timpul de monitorizare.
f. Au inclus cazuri confirmate la participanți cu vârsta cuprinsă între 12 și 15 ani: 0 în grupul cu vaccin de tip ARNm COVID-19; 16 în grupul cu placebo.

În cadrul analizei actualizate de eficacitate, 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 91,1% (IÎ 95% de 88,8%-93,0%) la participanții din cadrul populației evaluabile din punctul de vedere al eficacității, cu sau fără dovezi de infecție anterioară cu SARS-CoV-2.

În plus, analizele actualizate de eficacitate în funcție de subgrupe au evidențiat estimări punctuale ale eficacității similare la toate sexele, grupurile etnice, zonele geografice și la participanții cu comorbidități medicale și obezitate asociată cu risc crescut de boală COVID-19 severă.

Eficacitate împotriva bolii COVID-19 severe
Analizele actualizate de eficacitate care au luat în calcul criteriile finale secundare de evaluare a eficacității susțin beneficiul vaccinului de tip ARNm COVID-19 în prevenirea bolii COVID-19 severe.

Începând cu data de 13 martie 2021, eficacitatea vaccinului împotriva bolii COVID-19 severe este prezentată numai pentru participanții cu sau fără infecție anterioară cu SARS-CoV-2 (Tabelul 4), întrucât numărul de cazuri de boală COVID-19 la participanții fără infecție anterioară cu SARS-CoV-2 a fost același cu numărul de cazuri la participanții cu sau fără infecție anterioară cu SARS-CoV-2, atât în grupul cu vaccin de tip ARNm COVID-19, cât și în grupul cu placebo.

Tabelul 4: Eficacitatea vaccinului – Prima apariție a bolii COVID-19 severe la participanți cu sau fără infecție anterioară cu SARS-CoV-2, conform Administrației pentru Alimente și Medicamente (FDA)*, după Doza 1 sau începând cu 7 zile după Doza 2, în cadrul monitorizării controlate cu placebo

	Vaccin de tip ARNm COVID-19 Cazuri n1[a] Timp de monitorizare (n2[b])	**Placebo Cazuri n1[a] Timp de monitorizare (n2[b])**	**Eficacitatea vaccinului % (IÎ 95%[c])**
După doza 1[d]	1 8,439[e] (22505)	30 8,288[e] (22435)	96,7 (80,3; 99,9)
La 7 zile după doza 2[f]	1 6,522[g] (21649)	21 6,404[g] (21730)	95,3 (70,9; 99,9)

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 (simptomele au inclus: 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; vărsături).
* Boala COVID-19 severă conform definiției FDA reprezintă boală COVID-19 confirmată și prezența a cel puțin 1 dintre următoarele:

- Semne clinice în repaus care sugerează boală sistemică severă (frecvența respiratorie ≥30 respirații pe minut, frecvența cardiacă ≥125 bătăi pe minut, saturația de oxigen ≤93% la aerul din încăpere la nivelul mării sau raportul dintre presiunea arterială parțială a oxigenului și oxigenul inspirat fracționat <300 mmHg);
- Insuficiență respiratorie [definită prin necesitatea de oxigen cu flux crescut, ventilație non-invazivă, ventilație mecanică sau oxigenare prin membrană extracorporală (ECMO)];
- Semne evidente de șoc (tensiunea arterială sistolică <90 mmHg, tensiunea arterială diastolică <60 mmHg sau necesitatea administrării de vasopresoare);

- Disfuncție renală, hepatică sau neurologică acută, semnificativă;
- Internare într-o secție de terapie intensivă;
- Deces.

a. n1 = Număr de participanți care corespund definiției pentru criteriul final de evaluare.
b. n2 = Număr de participanți cu risc pentru criteriul final de evaluare respectiv.
c. Intervalul de încredere (IÎ) bilateral pentru eficacitatea vaccinului este derivat prin metoda Clopper și Pearson ajustată pentru timpul de monitorizare.
d. Evaluarea eficacității s-a bazat pe întreaga populație disponibilă pentru evaluarea eficacității (cu intenție de tratament modificată) la doza 1 și a inclus toți participanții randomizați cărora li s-a administrat cel puțin 1 doză de intervenție de studiu.
e. 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 Doza 1 și finalul perioadei de monitorizare.
f. Evaluarea eficacității s-a bazat pe populația evaluabilă din punctul de vedere al eficacității (7 zile) și a inclus toți participanții randomizați eligibili cărora li s-au administrat toate dozele de intervenție de studiu, întrucât participanții randomizați în intervalul de timp predefinit nu au prezentat alte abateri importante de la protocol, în opinia clinicianului.
g. 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.

Eficacitate și imunogenitate la adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și 15 ani – după 2 doze
În cadrul unei analize inițiale a Studiului 2 la adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și 15 ani (reprezentând o durată mediană a monitorizării de >2 luni după Doza 2), 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).

Au fost efectuate analize actualizate de eficacitate cu cazuri suplimentare confirmate de COVID-19 acumulate pe parcursul monitorizării controlate cu placebo în regim orb, reprezentând până la 6 luni după Doza 2 în cadrul populației la care s-a evaluat eficacitatea.

În cadrul analizei actualizate de eficacitate a Studiului 2 la adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și 15 ani, fără dovezi de infecție anterioară, nu au existat cazuri la 1057 participanți cărora li s-a administrat vaccinul și au existat 28 cazuri din 1030 participanți cărora li s-a administrat placebo. Estimarea punctuală a eficacității este 100% (interval de încredere 95%: 86,8; 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 30 cazuri din cei 1109 participanți cărora li s-a administrat placebo. De asemenea, acest lucru arată că estimarea punctuală pentru eficacitate este 100% (interval de încredere 95%: 87,5; 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 IÎ 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 IÎ 95% bilateral pentru raportul mediei geometrice [RMG] a fost >0,67.

Eficacitate și imunogenitate la copii cu vârsta cuprinsă între 5 și 11 ani (adică de la 5 până la sub 12 ani) – după 2 doze

Studiul 3 este un studiu de fază 1/2/3 compus dintr-o porțiune de stabilire a dozei de vaccin, în regim deschis (Faza 1) și o porțiune multicentrică, multinațională, randomizată, controlată cu placebo – soluție salină, de evaluare a eficacității în regim orb pentru observator (Faza 2/3) în care au fost înrolați participanți cu vârsta cuprinsă între 5 și 11 ani. A doua doză a fost administrată la majoritatea persoanelor randomizate cărora li s-a administrat vaccin (94,4%) la 19 zile până la 23 zile după Doza 1.

Rezultatele descriptive privind eficacitatea vaccinului la copii cu vârsta cuprinsă între 5 și 11 ani, fără dovezi de infecție anterioară cu SARS-CoV-2, sunt prezentate în Tabelul 5. La participanții cu dovezi de infecție anterioară cu SARS-CoV-2 nu au fost observate cazuri de COVID-19, atât în grupul la care s-a administrat vaccinul, cât și în grupul la care s-a administrat placebo.

Tabelul 5: Eficacitatea vaccinului – prima apariție a bolii COVID-19, începând cu 7 zile după doza 2: fără dovezi de infecție înainte de 7 zile după doza 2 – Faza 2/3 – populația evaluabilă din punctul de vedere al eficacității alcătuită din copii cu vârsta cuprinsă între 5 și 11 ani

Prima apariție a bolii COVID-19 începând cu 7 zile după doza 2 la copii cu vârsta cuprinsă între 5 și 11 ani fără dovezi de infecție anterioară cu SARS-CoV-2 *			
	Vaccin de tip ARNm COVID-19 10 µg/doză N[a]=1305 cazuri n1[b] Timp de monitorizare[c] (n2[d])	**Placebo N[a]=663 cazuri n1[b] Timp de monitorizare[c] (n2[d])**	**Eficacitatea vaccinului % (IÎ 95%)**
Copii cu vârsta cuprinsă între 5 și 11 ani	3 0,322 (1273)	16 0,159 (637)	90,7 (67,7; 98,3)

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 (simptomele au inclus: 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; vărsături).

* Participanții fără dovezi 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 (TAAN) [frotiu nazal] la Vizitele 1 și 2) și cu rezultat negativ la TAAN (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.

În Studiul 3, o analiză a titrurilor de anticorpi neutralizanți 50% SARS-CoV-2 (NT50) la 1 lună după doza 2, efectuată la un subset de participanți selectați în mod aleatoriu, a demonstrat eficacitatea prin corelarea răspunsurilor imune ale copiilor cu vârsta cuprinsă între 5 și 11 ani (adică de la 5 la sub 12 ani) în partea de Fază 2/3 a Studiului 3 cu cele ale participanților cu vârsta cuprinsă între 16 și 25 ani în partea de Fază 2/3 a Studiului 2 care nu au prezentat dovezi serologice sau virusologice de infecție anterioară cu SARS-CoV-2 timp de până la 1 lună după doza 2, cu îndeplinirea criteriilor prespecificate de corelare imunologică, atât în ceea ce privește raportul mediei geometrice (RMG), cât și diferența dintre răspunsurile serologice, unde răspunsul serologic se definește prin atingerea unei creșteri de cel puțin 4 ori a SARS-CoV-2 NT50 față de momentul inițial (înainte de doza 1).

RMG al SARS-CoV-2 NT50 la 1 lună după doza 2 la copiii cu vârsta cuprinsă între 5 și 11 ani (adică de la 5 la sub 12 ani), comparativ cu cel observat la adolescenți și adulți tineri cu vârsta cuprinsă între 16 și 25 ani a fost de 1,04 (IÎ 95% bilateral: 0,93; 1,18). Dintre participanții fără dovezi anterioare de infecție cu SARS-CoV-2 timp de până la 1 lună după doza 2, 99,2% dintre copiii cu vârsta cuprinsă între 5 și 11 ani și 99,2% dintre participanții cu vârsta cuprinsă între 16 și 25 ani au prezentat un răspuns serologic la 1 lună după doza 2. Diferența dintre procentele de participanți care au prezentat un răspuns serologic în cele 2 grupe de vârstă (copii – adolescenți și adulți tineri) a fost de 0,0% (IÎ 95% bilateral: -2,0%; 2,2%). Aceste informații sunt prezentate în Tabelul 6.

Tabelul 6: Rezumatul raportului mediei geometrice pentru titrul de anticorpi neutralizanți 50% și diferența dintre procentele de participanți cu răspuns serologic – comparare între grupul copiilor cu vârsta cuprinsă între 5 și 11 ani (Studiul 3) cu grupul participanților cu vârsta cuprinsă între 16 și 25 ani (Studiul 2) – participanți fără dovezi de infecție timp de până la 1 lună după doza 2 –subset de corelare imunologică – Faza 2/3 – populație evaluabilă din punctul de vedere al imunogenității

		Vaccin de tip ARNm COVID-19			
		10 µg/doză 5-11 ani N^a=264	**30 µg/doză 16-25 ani N^a=253**	**5-11 ani/ 16-25 ani**	
	Moment[b]	**MGT[c] (IÎ 95%[c])**	**MGT[c] (IÎ 95%[c])**	**RMG[d] (IÎ 95%[d])**	**Obiectiv de corelare imunologică îndeplinit[e] (D/N)**
Media geometrică a titrurilor de anticorpi neutralizanți 50%[f] (MGT[c])	1 lună după doza 2	1197,6 (1106,1; 1296,6)	1146,5 (1045,5; 1257,2)	1,04 (0,93; 1,18)	D
	Moment[b]	**n[g] (%) (IÎ 95%[h])**	**n[g] (%) (IÎ 95%[h])**	**Diferență %[i] (IÎ 95%[j])**	**Obiectiv de corelare imunologică îndeplinit[k] (D/N)**
Rata de răspuns serologic (%) pentru titrul de anticorpi neutralizanți 50%[f]	1 lună după doza 2	262 (99,2) (97,3; 99,9)	251 (99,2) (97,2; 99,9)	0,0 (-2,0; 2,2)	D

Abrevieri: IÎ = interval de încredere; RMG = raportul mediei geometrice; MGT = media geometrică a titrurilor; LIC = limita inferioară de cuantificare; TAAN = test de amplificare a acidului nucleic; NT50 = titru de anticorp neutralizant 50%; SARS-CoV-2 = sindrom respirator acut sever coronavirus 2.

Notă: participanții fără dovezi serologice sau virusologice (recoltare de probe de sânge până la 1 lună după doza 2) de infecție anterioară cu SARS-CoV-2 (adică rezultat negativ la anticorpii de legare N [ser] la Vizita dozei 1 și la 1 lună după doza 2, SARS-CoV-2 nedetectat prin TAAN [frotiu nazal] la Vizitele dozei 1 și dozei 2 și rezultat negativ la TAAN (frotiu nazal) la orice vizită neprogramată la recoltarea de sânge până la 1 lună după doza 2), fără antecedente medicale de COVID-19, au fost incluși în analiză.

Notă: răspunsul serologic se definește printr-o creștere ≥4 ori față de momentul inițial (înainte de doza 1). Dacă valoarea determinată la momentul inițial este sub LIC, un rezultat la analiza post-vaccinare ≥4 × LIC se consideră răspuns serologic.

a. N = Număr de participanți cu rezultate valabile și clare la analiză înainte de vaccinare și la 1 lună după doza 2. De asemenea, aceste valori reprezintă numitorii utilizați la calculele procentuale ale ratelor de răspuns serologic.
b. Programare specificată în protocol pentru recoltarea probelor de sânge.
c. MGT și IÎ 95% bilaterale au fost calculate prin creșterea exponențială a logaritmului mediu al titrurilor și a IÎ corespunzătoare (pe baza distribuției testului t Student). Rezultatele analizei situate sub LIC au fost stabilite la 0,5 × LIC.
d. RMG și IÎ 95% bilaterale au fost calculate prin creșterea exponențială a diferențelor medii dintre logaritmii titrurilor (vârsta cuprinsă între 5 și 11 ani minus vârsta cuprinsă între 16 și 25 ani) și IÎ corespunzătoare (pe baza distribuției testului t Student).
e. Corelarea imunologică pe baza MGT se declară dacă limita inferioară a IÎ 95% bilateral pentru RMG este mai mare de 0,67, iar estimarea punctuală a RMG este ≥0,8.
f. SARS-CoV-2 NT50 au fost determinate utilizând analiza de microneutralizare a virusului SARS-CoV-2 mNeonGreen. Analiza utilizează un virus raportor fluorescent derivat din tulpina USA_WA1/2020, iar neutralizarea virusului se interpretează în monostraturile celulare Vero. Proba de NT50 se definește ca diluția serică reciprocă la care un procent de 50% din virus este neutralizat.
g. n = Număr de participanți cu răspuns serologic pe baza NT50 la 1 lună după doza 2.
h. IÎ bilateral exact pe baza metodei Clopper-Pearson.
i. Diferența dintre proporții, exprimată procentual (vârsta cuprinsă între 5 și 11 ani minus vârsta cuprinsă între 16 și 25 ani).
j. IÎ bilateral, pe baza metodei Miettinen-Nurminen pentru diferența dintre proporții, exprimată procentual.
k. Corelarea imunologică pe baza ratei de răspuns serologic se declară dacă limita inferioară a IÎ 95% bilateral pentru diferența dintre răspunsurile serologice este mai mare de -10,0%.

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 femelelor 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 fetuși și pui. Nu au existat efecte asociate vaccinului asupra fertilității femelelor, sarcinii sau dezvoltării embrio-fetale sau a puilor. Nu sunt disponibile date cu Comirnaty privind transferul placentar al vaccinului sau excreția în lapte.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

((4-hidroxibutil)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
Trometamol
Clorhidrat de trometamol
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
12 luni, dacă este păstrat la temperaturi cuprinse între -90°C și -60°C.

Vaccinul va fi primit congelat la temperaturi cuprinse între -90°C și -60°C. La primire, vaccinul congelat poate fi păstrat la temperaturi cuprinse între -90°C și -60°C sau la temperaturi cuprinse între 2°C și 8°C.

În cazul în care sunt păstrate congelate la temperaturi cuprinse între -90°C și -60°C, ambalajele cu 10 flacoane de vaccin pot fi decongelate la temperaturi cuprinse între 2°C și 8°C timp de 4 ore sau flacoanele individuale pot fi decongelate la temperatura camerei (până la 30°C) timp de 30 minute.

Flaconul decongelat
10 săptămâni păstrare și transport la temperaturi cuprinse între 2°C și 8°C în cadrul perioadei de valabilitate de 12 luni.

- Atunci când vaccinul este adus la temperaturi cuprinse între 2°C și 8°C spre păstrare, data de expirare actualizată trebuie înscrisă pe cutie, iar vaccinul trebuie utilizat sau eliminat până la data de expirare actualizată. Data de expirare originală trebuie tăiată.
- Dacă vaccinul este primit la temperaturi cuprinse între 2°C și 8°C, trebuie păstrat la temperaturi cuprinse între 2°C și 8°C. Data de expirare de pe cutie trebuie actualizată astfel încât să reflecte data de expirare în condiții de păstrare la frigider, iar data de expirare originală trebuie tăiată.

Înainte de utilizare, flacoanele nedeschise pot fi păstrate timp de până la 12 ore la temperaturi cuprinse între 8°C și 30°C.
Flacoanele decongelate pot fi manipulate în condițiile de iluminare din încăpere.

După decongelare, vaccinul nu trebuie recongelat.

Gestionarea variațiilor de temperatură în condiții de păstrare la frigider
- Datele de stabilitate indică faptul că flaconul nedeschis este stabil timp de până la 10 săptămâni, în condiții de păstrare la temperaturi cuprinse între -2°C și 2°C și în cadrul perioadei de păstrare de 10 săptămâni la temperaturi cuprinse între 2°C și 8°C.
- Datele de stabilitate indică faptul că flaconul poate fi păstrat timp de până la 24 ore la temperaturi cuprinse între 8°C și 30°C, inclusiv până la 12 ore după prima perforare.

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

Medicamentul diluat

Stabilitatea fizico-chimică în timpul utilizării a fost demonstrată pentru 12 ore, la temperaturi cuprinse între 2°C și 30°C după diluarea cu clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluție injectabilă, aceasta incluzând un timp de transport de până la 6 ore. 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.

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

6.5 Natura și conținutul ambalajului

1,3 ml concentrat pentru dispersie într-un flacon multidoză, de 2 ml, transparent (sticlă de tip I) prevăzut cu dop (cauciuc bromobutilic sintetic) și capac detașabil, fără filet, din plastic, de culoare portocalie, cu sigiliu din aluminiu. Fiecare flacon conține 10 doze, vezi pct. 6.6.

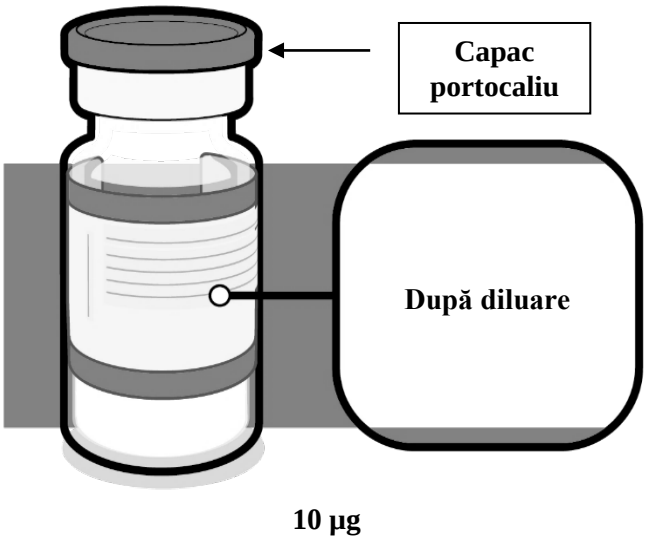
Mărimi de ambalaj: 10 flacoane sau 195 flacoane

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

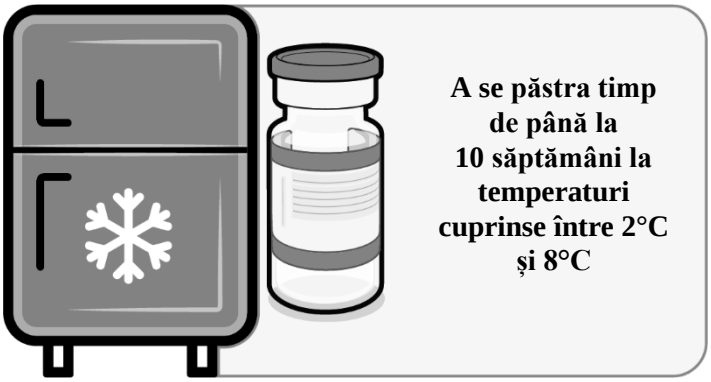
6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Instrucțiuni de manipulare

Comirnaty 10 micrograme/doză trebuie preparat de către un profesionist din domeniul sănătății, utilizând o tehnică aseptică, pentru a asigura sterilitatea dispersiei preparate.

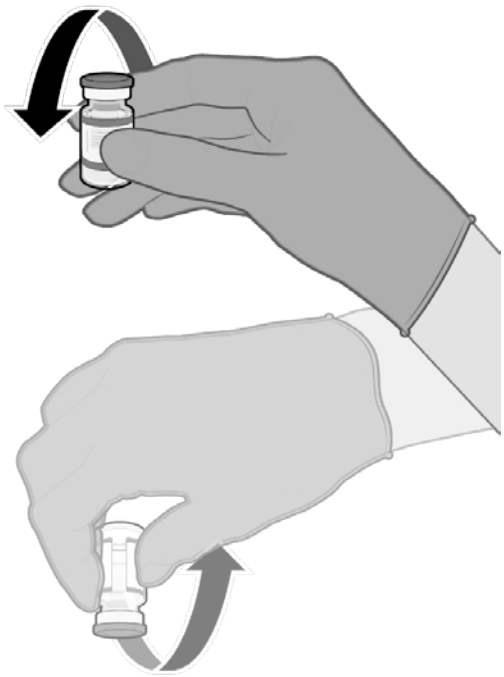
VERIFICAREA FLACONULUI DE COMIRNATY 10 MICROGRAME/DOZĂ CONCENTRAT PENTRU DISPERSIE INJECTABILĂ (COPII CU VÂRSTA CUPRINSĂ ÎNTRE 5 ȘI 11 ANI)	
	• Se verifică dacă flaconul are un capac fără filet din plastic de culoare portocalie. • Dacă flaconul are un capac fără filet din plastic de culoare mov, consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru Comirnaty 30 micrograme/doză concentrat pentru dispersie injectabilă. • Dacă flaconul are un capac fără filet din plastic de culoare gri, consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru Comirnaty 30 micrograme/doză dispersie injectabilă.

MANIPULARE ÎNAINTE DE UTILIZARE PENTRU COMIRNATY 10 MICROGRAME/DOZĂ CONCENTRAT PENTRU DISPERSIE INJECTABILĂ (COPII CU VÂRSTA CUPRINSĂ ÎNTRE 5 ȘI 11 ANI)



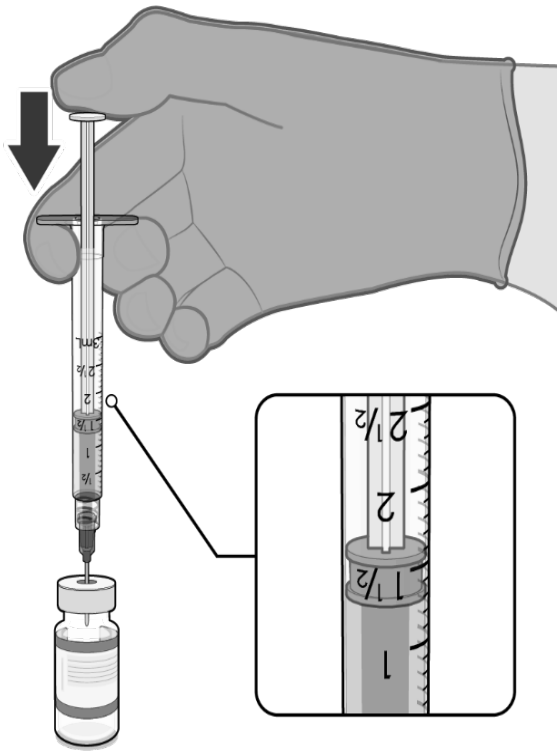
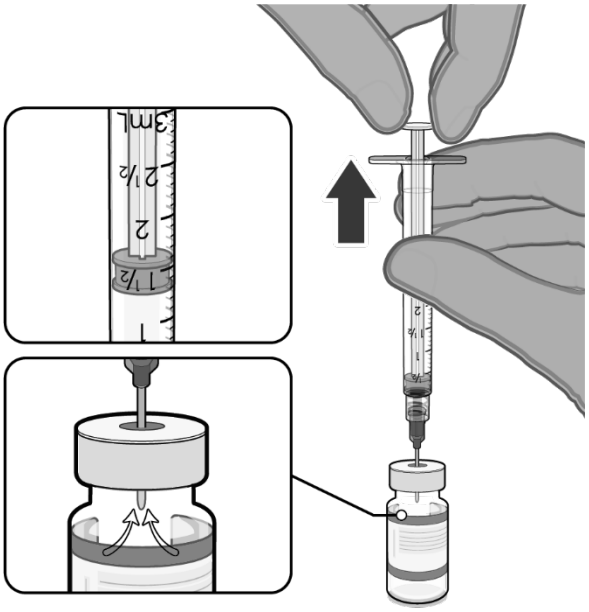
- Dacă flaconul multidoză se păstrează congelat, trebuie decongelat înainte de utilizare. Flacoanele congelate trebuie transferate într-un mediu cu temperaturi cuprinse între 2°C și 8°C pentru a se decongela; decongelarea unui ambalaj cu 10 flacoane poate dura 4 ore. Se va asigura faptul că flacoanele sunt complet decongelate înainte de utilizare.
- Atunci când flacoanele sunt aduse la temperaturi cuprinse între 2°C și 8°C spre păstrare, data de expirare de pe cutie trebuie actualizată.
- Flacoanele nedeschise pot fi păstrate timp de până la 10 săptămâni la temperaturi cuprinse între 2°C și 8°C; a nu se depăși data de expirare tipărită (EXP).
- Alternativ, flacoanele congelate individuale pot fi decongelate timp de 30 minute la temperaturi de până la 30°C. Înainte de utilizare, flaconul nedeschis poate fi păstrat timp de până la 12 ore la temperaturi de până la 30°C. Flacoanele decongelate pot fi manipulate în condițiile de iluminare din încăpere.

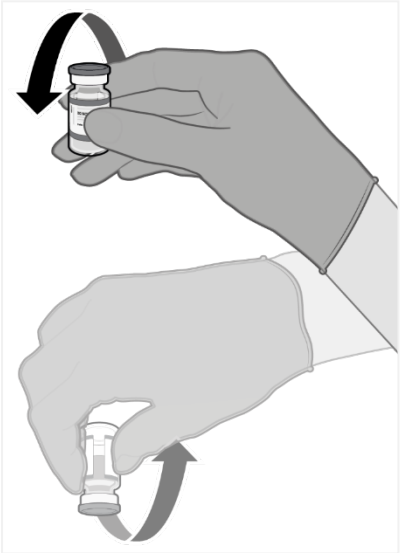
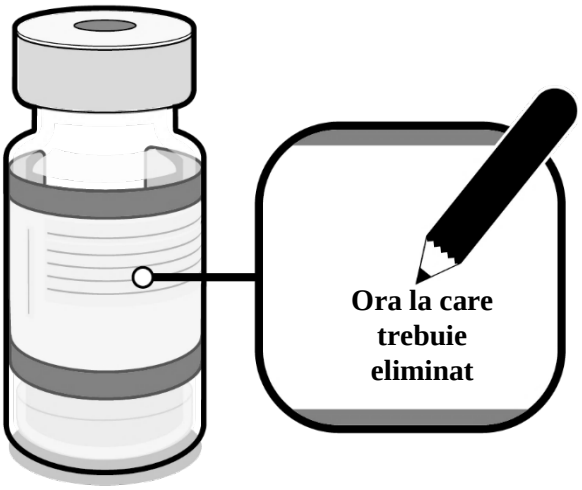
AMESTECARE ÎNAINTE DE DILUAREA COMIRNATY 10 MICROGRAME/DOZĂ CONCENTRAT PENTRU DISPERSIE INJECTABILĂ (COPII CU VÂRSTA CUPRINSĂ ÎNTRE 5 ȘI 11 ANI)

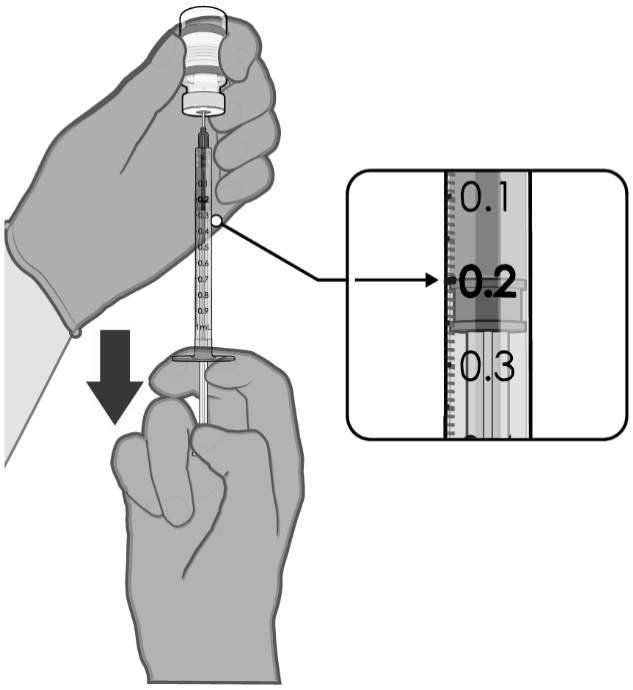


Ușor de 10 ori

- Flaconul trebuie lăsat să se decongeleze, pentru a ajunge 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.

DILUAREA COMIRNATY 10 MICROGRAME/DOZĂ CONCENTRAT PENTRU DISPERSIE INJECTABILĂ (COPII CU VÂRSTA CUPRINSĂ ÎNTRE 5 ȘI 11 ANI)	
 **1,3 ml clorură de sodiu soluție injectabilă 9 mg/ml (0,9%)**	• Vaccinul decongelat trebuie diluat în flaconul său original cu 1,3 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 1,3 ml pentru a elimina aerul din flacon.**	• Presiunea din flacon trebuie egalizată înainte de scoaterea acului din dopul flaconului, prin extragerea a 1,3 ml aer în seringa 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 albă până la aproape albă, fără particule vizibile. Vaccinul diluat nu va fi utilizat dacă sunt prezente particule sau modificări de culoare.
 **Înregistrați data și ora adecvate.** **A se utiliza în decurs de 12 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 12 ore. • 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 0,2 ml DE COMIRNATY 10 MICROGRAME/DOZĂ CONCENTRAT PENTRU DISPERSIE INJECTABILĂ (COPII CU VÂRSTA CUPRINSĂ ÎNTRE 5 ȘI 11 ANI)	
 **0,2 ml vaccin diluat**	• După diluare, flaconul conține 2,6 ml, cantitate din care pot fi extrase 10 doze a câte 0,2 ml. • Utilizând o tehnică aseptică, curățați dopul flaconului cu un tampon antiseptic de unică folosință. • Extrageți 0,2 ml de Comirnaty pentru copii cu vârsta cuprinsă între 5 și 11 ani. Pentru a extrage 10 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 0,2 ml de vaccin. • În cazul în care cantitatea de vaccin rămasă în flacon nu poate furniza o doză integrală de 0,2 ml, flaconul și orice volum în exces trebuie eliminate. • Orice cantitate neutilizată de vaccin trebuie eliminată în decurs de 12 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/1/20/1528/004
EU/1/20/1528/005

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 21 decembrie 2020
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 3 noiembrie 2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

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

ANEXA II

A. FABRICANȚII SUBSTANȚELOR BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANȚII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII PRIN APROBARE CONDIȚIONATĂ

A. FABRICANȚII SUBSTANȚELOR BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANȚII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricanților substanței(lor) biologic active

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Germania

BioNTech Manufacturing Marburg GmbH
Emil-von-Behring-Strasse 76
35401 Marburg
Germania

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Grange Castle Business Park
Clondalkin
Dublin 22
Irlanda

Rentschler Biopharma SE
Erwin-Rentschler-Strasse 21
88471 Laupheim
Germania

Wyeth BioPharma Division of Wyeth Pharmaceuticals LLC
1 Burtt Road
Andover, MA 01810
SUA

Numele și adresa fabricanților responsabili pentru eliberarea seriei

BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 - 19
55116 Mainz
Germania

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
2870 Puurs
Belgia

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

- **Eliberarea oficială a seriei**

În conformitate cu articolul 114 din Directiva 2001/83/CE, eliberarea oficială a seriei va fi făcută de un laborator de stat sau de un laborator destinat acestui scop.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:
- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII PRIN APROBARE CONDIȚIONATĂ

Aceasta fiind o autorizare prin aprobare condiționată și în conformitate cu articolul 14-a din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, DAPP trebuie să finalizeze, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descrierea	**Data de finalizare**
Pentru a confirma eficacitatea și siguranța Comirnaty, DAPP trebuie să depună Raportul final al studiului clinic pentru studiul C4591001 randomizat, controlat cu placebo, în regim orb pentru observator.	Decembrie 2023
Pentru a confirma eficacitatea și siguranța Comirnaty, DAPP trebuie să depună Raportul final al studiului clinic pentru studiul C4591007 randomizat, controlat cu placebo, în regim orb pentru observator.	Iulie 2024

ANEXA III

ETICHETAREA ŞI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

ETICHETA CUTIEI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

COMIRNATY 30 micrograme/doză concentrat pentru dispersie injectabilă
Adulți și adolescenți începând cu vârsta de 12 ani
Vaccin de tip ARNm COVID-19 (cu nucleozide modificate)
tozinameran

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

După diluare, fiecare flacon conține 6 doze a câte 0,3 ml.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, colesterol, clorură de potasiu, dihidrogenofosfat de potasiu, clorură de sodiu, fosfat disodic dihidrat, sucroză, apă pentru preparate injectabile, hidroxid de sodiu, acid clorhidric

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Concentrat pentru dispersie injectabilă
195 flacoane multidoză

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare intramusculară după diluare.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

Scanați codul QR pentru mai multe informații.

A se dilua înainte de utilizare: fiecare flacon trebuie diluat cu 1,8 ml soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%).

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP (la temperaturi cuprinse între -90°C și -60°C)
Data de expirare la temperaturi de 2°C-8°C: .....
(Maxim 1 lună. Vechea dată de expirare trebuie tăiată.)

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

Păstrare:
Înainte de diluare, a se păstra la temperaturi cuprinse între -90°C și -60°C, în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.
După diluare, vaccinul trebuie păstrat la temperaturi cuprinse între 2°C și 30°C și utilizat în decurs de 6 ore.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Germania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/20/1528/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FLACONULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

COMIRNATY 30 µg concentrat steril
Vaccin de tip ARNm COVID-19
tozinameran
i.m.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

6 doze a câte 30 µg după diluare

6. ALTE INFORMAȚII

Ora la care trebuie eliminat:

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

COMIRNATY 30 micrograme/doză dispersie injectabilă
Adulți și adolescenți începând cu vârsta de 12 ani
Vaccin de tip ARNm COVID-19 (cu nucleozide modificate)
tozinameran

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține 6 doze a câte 0,3 ml.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, colesterol, trometamol, clorhidrat de trometamol, sucroză, apă pentru preparate injectabile

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Dispersie injectabilă
10 flacoane multidoză
195 flacoane multidoză

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare intramusculară.
A nu se dilua înainte de utilizare

Scanați codul QR pentru mai multe informații.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP (la temperaturi cuprinse între -90°C și -60°C)
Data de expirare la temperaturi de 2°C-8°C: .....
(Maxim 10 săptămâni. Vechea dată de expirare trebuie tăiată.)

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

Păstrare:
A se păstra la temperaturi cuprinse între 2°C și 8°C după primire. A nu se recongela după decongelare.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.
A se citi prospectul înainte de utilizare și pentru informații suplimentare despre păstrare.
După prima perforare, vaccinul trebuie păstrat la temperaturi cuprinse între 2°C și 30°C și utilizat în decurs de 12 ore.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Germania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/20/1528/002 10 flacoane multidoză
EU/1/20/1528/003 195 flacoane multidoză

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FLACONULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

COMIRNATY 30 µg injecție
Vaccin de tip ARNm COVID-19
tozinameran
i.m.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A nu se dilua

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

6 doze a câte 30 µg

6. ALTE INFORMAȚII

Ora la care trebuie eliminat:

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

COMIRNATY 10 micrograme/doză concentrat pentru dispersie injectabilă
Copii cu vârsta cuprinsă între 5 și 11 ani
Vaccin de tip ARNm COVID-19 (cu nucleozide modificate)
tozinameran

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

După diluare, fiecare flacon conține 10 doze a câte 0,2 ml.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, colesterol, trometamol, clorhidrat de trometamol, sucroză, apă pentru preparate injectabile

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Concentrat pentru dispersie injectabilă
10 flacoane multidoză
195 flacoane multidoză

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare intramusculară după diluare.
A se citi prospectul înainte de utilizare și informațiile suplimentare despre păstrare.

Scanați codul QR pentru mai multe informații.

A se dilua înainte de utilizare: fiecare flacon trebuie diluat cu 1,3 ml soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%).

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP (la temperaturi cuprinse între -90°C și -60°C)
Data de expirare la temperaturi de 2°C-8°C: .....
(Maxim 10 săptămâni. Vechea dată de expirare trebuie tăiată.)

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

Păstrare:
După primire, a se păstra la temperaturi cuprinse între 2°C și 8°C. A nu se recongela după decongelare. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.
După diluare, vaccinul trebuie păstrat la temperaturi cuprinse între 2°C și 30°C și utilizat în decurs de 12 ore.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Germania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/20/1528/004	10 flacoane multidoză
EU/1/20/1528/005	195 flacoane multidoză

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FLACONULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

COMIRNATY 10 µg concentrat steril
Vaccin de tip ARNm COVID-19
tozinameran
i.m.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

10 doze a câte 10 µg după diluare

6. ALTE INFORMAȚII

Data/ora la care trebuie eliminat:

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Comirnaty 30 micrograme/doză concentrat pentru dispersie injectabilă
Adulți și adolescenți începând cu vârsta de 12 ani
Vaccin de tip ARNm COVID-19 (cu nucleozide modificate)
tozinameran

▼Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a vi se administra acest vaccin deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.
- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Comirnaty și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Comirnaty
3. Cum se administrează Comirnaty
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Comirnaty
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Comirnaty și pentru ce se utilizează

Comirnaty este un vaccin utilizat pentru prevenirea bolii COVID-19, afecțiunea cauzată de virusul SARS-CoV-2.

Comirnaty 30 micrograme/doză concentrat pentru dispersie injectabilă se administrează la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste.

Vaccinul determină sistemul imunitar (sistemul natural de apărare al organismului) să producă anticorpi și celule sanguine, care acționează împotriva virusului, oferind astfel protecție împotriva bolii COVID-19.

Întrucât Comirnaty nu conține virusul pentru a produce imunitatea, nu vă poate transmite boala COVID-19.

2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Comirnaty

Comirnaty nu trebuie administrat
- dacă sunteți alergic la substanța activă sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6)

Atenționări și precauții
Înainte să vi se administreze vaccinul, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă:
- ați avut vreodată o reacție alergică severă sau probleme la respirație după orice alt vaccin

injectabil sau după ce vi s-a administrat Comirnaty în trecut.

- vă simțiți neliniștit în legătură cu procesul de vaccinare sau vi s-a întâmplat vreodată să leșinați după o injecție efectuată cu acul.
- aveți o boală severă sau o infecție cu febră mare. Cu toate acestea, vi se poate administra vaccinul dacă aveți febră scăzută sau o infecție ușoară la nivelul căilor respiratorii superioare, de exemplu o răceală.
- aveți o problemă legată de sângerare, vă apar vânătăi cu ușurință sau utilizați un medicament care previne cheagurile de sânge.
- aveți un sistem imunitar slăbit din cauza unei boli, cum este infecția cu HIV, sau din cauza unui medicament care vă afectează sistemul imunitar, cum este un corticosteroid.

După vaccinarea cu Comirnaty există un risc crescut de miocardită (inflamare a mușchiului inimii) și pericardită (inflamare a învelișului inimii) (vezi pct. 4). Aceste afecțiuni se pot dezvolta în doar câteva zile după vaccinare și, în principal, au apărut în decurs de 14 zile, fiind observate mai frecvent după a doua administrare a vaccinului și mai frecvent la persoane de sex masculin mai tinere. După vaccinare, trebuie să fiți atent la semnele de miocardită și pericardită, cum ar fi dificultăți la respirație, palpitații și dureri la nivelul pieptului, și să solicitați imediat asistență medicală în cazul în care acestea apar.

La fel ca în cazul oricărui vaccin, este posibil ca Comirnaty să nu protejeze complet toate persoanele cărora li se administrează și nu se cunoaște cât timp veți fi protejat.

Este posibil să vi se administreze a treia doză de Comirnaty. Eficacitatea Comirnaty, chiar și după a treia doză, poate fi mai scăzută la persoanele imunocompromise. În astfel de cazuri, trebuie să luați în continuare măsurile fizice de precauție pentru a contribui la prevenirea COVID-19. În plus, persoanele cu care intrați în contact apropiat trebuie vaccinate, după caz. Discutați cu medicul dumneavoastră despre recomandările individuale adecvate.

Copii
Comirnaty 30 micrograme/doză concentrat pentru dispersie injectabilă nu este recomandat la copii cu vârsta sub 12 ani.

Pentru copii cu vârsta cuprinsă între 5 și 11 ani este disponibilă o formulă pediatrică. Pentru detalii vă rugăm să consultați Prospectul pentru Comirnaty 10 micrograme/doză concentrat pentru dispersie injectabilă.

Comirnaty împreună cu alte medicamente
Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente sau dacă vi s-a administrat recent orice alt vaccin.

Sarcina și alăptarea
Dacă sunteți gravidă sau credeți că ați putea fi gravidă, adresați-vă medicului, asistentei medicale sau farmacistului înainte de a vi se administra acest vaccin.

Comirnaty poate fi utilizat în timpul sarcinii. O cantitate mare de informații provenite de la femei gravide vaccinate cu Comirnaty în al doilea și al treilea trimestru de sarcină nu au evidențiat efecte negative asupra sarcinii sau nou-născutului. Deși informațiile privind efectele asupra sarcinii sau nou-născutului după vaccinarea în primul trimestru sunt limitate, nu s-a observat nicio modificare a riscului de avort.

Comirnaty poate fi administrat în timpul alăptării.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Unele dintre reacțiile la vaccinare, menționate la pct. 4 (Reacții adverse posibile) pot să vă afecteze temporar capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Așteptați până când trec aceste manifestări, înainte de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Comirnaty conține potasiu și sodiu
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”.

3. Cum se administrează Comirnaty

Comirnaty se administrează după diluare, sub forma unei injecții de 0,3 ml, într-un mușchi din partea superioară a brațului.

Vi se vor administra 2 injecții.

Se recomandă să se administreze a doua doză din același vaccin la 3 săptămâni după prima doză, pentru finalizarea schemei de vaccinare.

Dacă sunteți imunocompromis, este posibil să vi se administreze a treia doză de Comirnaty, la interval de cel puțin 28 zile după a doua doză.

O doză rapel de Comirnaty trebuie administrată începând chiar de la 3 luni după schema primară de vaccinare cu Comirnaty la persoanele cu vârsta de 12 ani și peste.

Comirnaty poate fi administrat, de asemenea, ca doză de rapel la persoane cu vârsta de 18 ani și peste cărora li s-a administrat o schemă de vaccinare primară cu un alt vaccin ARNm sau cu vaccin cu vector adenoviral. Vă rugăm să verificați cu furnizorul dumneavoastră din domeniul sănătății cu privire la eligibilitatea pentru doza de rapel și momentul administrării acesteia.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la Comirnaty, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate vaccinurile, Comirnaty poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse foarte frecvente: pot afecta mai mult de 1 persoană din 10
- la locul de administrare a injecției: durere, umflare
- oboseală
- durere de cap
- dureri musculare
- frisoane
- dureri articulare
- diaree
- febră

Unele dintre aceste reacții adverse au fost ceva mai frecvente la adolescenții cu vârsta cuprinsă între 12 și 15 ani decât la adulți.

Reacții adverse frecvente: pot afecta până la 1 persoană din 10
- înroșire la locul de administrare a injecției
- greață
- vărsături

Reacții adverse mai puțin frecvente: pot afecta până la 1 persoană din 100
- mărire a ganglionilor limfatici (se observă mai frecvent după doza rapel)
- stare de rău
- durere la nivelul brațului
- insomnie
- mâncărimi la locul de administrare a injecției
- reacții alergice, de exemplu erupție trecătoare pe piele sau mâncărimi
- senzație de slăbiciune sau lipsă de energie/somnolență
- scădere a poftei de mâncare
- transpirație excesivă
- transpirații nocturne

Reacții adverse rare: pot afecta până la 1 persoană din 1 000
- „cădere” temporară a feței, pe o singură parte
- reacții alergice, de exemplu urticarie sau umflare a feței

Reacții adverse foarte rare: pot afecta până la 1 persoană din 10 000
- inflamație a mușchiului inimii (miocardită) sau inflamație a învelișului inimii (pericardită), care poate duce la dificultăți la respirație, palpitații sau dureri la nivelul pieptului

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
- reacție alergică severă
- umflare extinsă la nivelul membrului vaccinat
- umflare la nivelul feței (umflarea la nivelul feței poate apărea la pacienți cărora li s-au administrat anterior injecții la nivelul feței de tip umplere dermică)
- o reacție pe piele care cauzează puncte sau pete roșii pe piele, acestea putând arăta ca o țintă sau un „ochi de taur”, cu un centru roșu închis înconjurat de inele roșii mai palide (eritem polimorf)
- senzație neobișnuită pe piele, precum furnicături sau înțepături (parestezie)
- reducerea senzației sau sensibilității, în special pe piele (hipoestezie)

Raportarea reacțiilor adverse
Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V și includeți seria/lotul, dacă sunt disponibile. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Comirnaty

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Următoarele informații referitoare la păstrare, expirare și utilizare și manipulare sunt destinate profesioniștilor din domeniul sănătății.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe etichetă după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la congelator, la temperaturi cuprinse între -90°C și -60°C. 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; a nu se depăși data de expirare tipărită (EXP).

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

În cazul în care sunt păstrate congelate la temperaturi cuprinse între -90°C și -60°C, ambalajele cu 195 flacoane de vaccin pot fi decongelate la temperaturi cuprinse între 2°C și 8°C timp de 3 ore sau flacoanele individuale pot fi decongelate la temperatura camerei (până la 30°C) timp de 30 minute.

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.

După decongelare, vaccinul trebuie diluat și utilizat imediat. Cu toate acestea, datele privind stabilitatea în timpul utilizării au demonstrat că, după ce a fost scos din congelator, vaccinul nediluat poate fi păstrat timp de până la 1 lună, la temperaturi cuprinse între 2°C și 8°C; a nu se depăși data de expirare tipărită (EXP). În cadrul intervalului de valabilitate de 1 lună, la temperaturi cuprinse între 2°C și 8°C, se pot aloca până la 12 ore pentru transport. Înainte de utilizare, vaccinul în flacon nedeschis poate fi păstrat timp de până la 2 ore, la temperaturi de până la 30°C.

Flacoanele decongelate pot fi manipulate în condițiile de iluminare din încăpere.

După diluare, vaccinul trebuie păstrat și transportat la temperaturi cuprinse între 2°C și 30°C și trebuie utilizat în decurs de 6 ore. Orice cantitate neutilizată de vaccin trebuie aruncată.

După ce au fost scoase din congelator și diluate, flacoanele trebuie marcate cu noua dată și oră la care trebuie eliminate. După decongelare, vaccinul nu mai poate fi recongelat.

Nu utilizați acest vaccin dacă observați particule în diluție sau modificări de culoare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Comirnaty

- Substanța activă este vaccin de tip ARNm COVID-19 numit tozinameran. După diluare, flaconul conține 6 doze a câte 0,3 ml, fiecare conținând 30 micrograme tozinameran.
- Celelalte componente sunt:
  - ((4-hidroxibutil)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
  - hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)
  - acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului)

Cum arată Comirnaty și conținutul ambalajului
Vaccinul este o dispersie de culoare albă până la aproape albă (pH: 6,9-7,9) furnizată într-un flacon multidoză, care conține 6 doze într-un flacon transparent de 2 ml (sticlă de tip I), cu dop din cauciuc și capac detașabil, fără filet, din plastic, de culoare mov, cu sigiliu din aluminiu.

Mărime de ambalaj: 195 flacoane

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

Fabricanții
BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 - 19
55116 Mainz
Germania

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
2870 Puurs
Belgia

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

Ísland
Icepharma hf
Simi: +354 540 8000

Italia
Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

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

Suomi/Finland
Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige
Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

Κύπρος
Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22 817690

Latvija
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel.: +371 670 35 775

United Kingdom (Northern Ireland)
Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Acest prospect a fost revizuit în

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

Scanați codul cu un dispozitiv mobil pentru a obține prospectul în diferite limbi.

URL: www.comirnatyglobal.com

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

Acest prospect este disponibil în toate limbile UE/SEE pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Comirnaty se administrează intramuscular după diluare, sub forma unei scheme primare de vaccinare cu 2 doze (a câte 0,3 ml), la interval de 3 săptămâni una de cealaltă.

Persoanelor imunocompromise sever li se poate administra a treia doză la interval de cel puțin 28 zile după a doua doză.

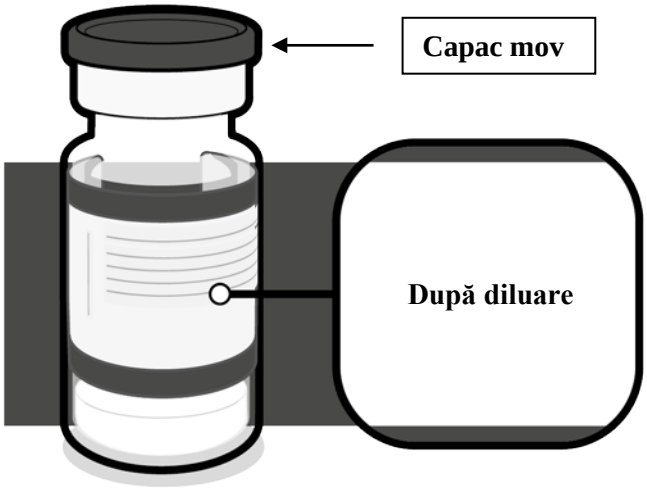
O doză rapel de Comirnaty trebuie administrată începând chiar de la 3 luni după schema primară de vaccinare cu Comirnaty la persoanele cu vârsta de 12 ani și peste.

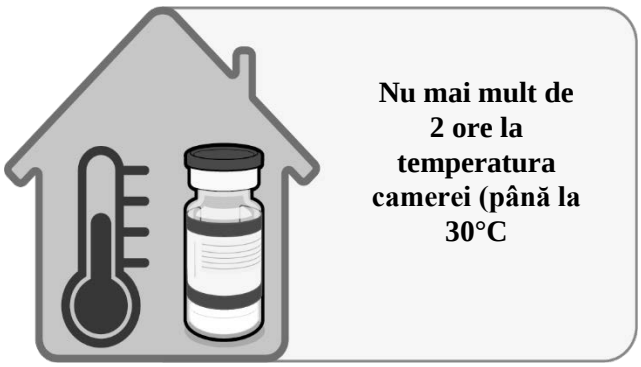
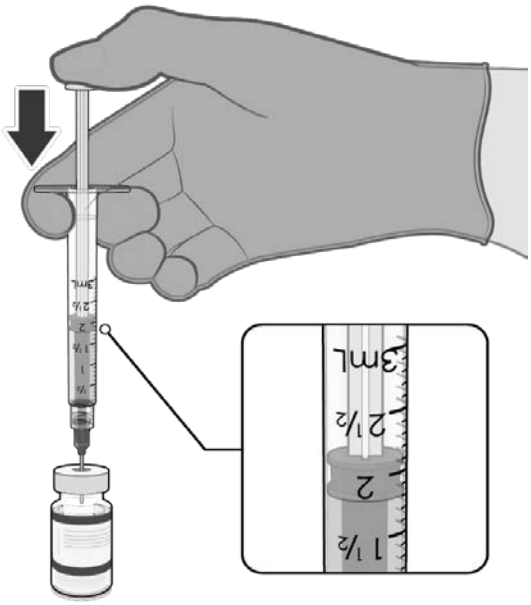
Comirnaty poate fi administrat, de asemenea, ca doză de rapel la persoane cu vârsta de 18 ani și peste cărora li s-a administrat o schemă de vaccinare primară cu un alt vaccin ARNm sau cu vaccin cu vector adenoviral.

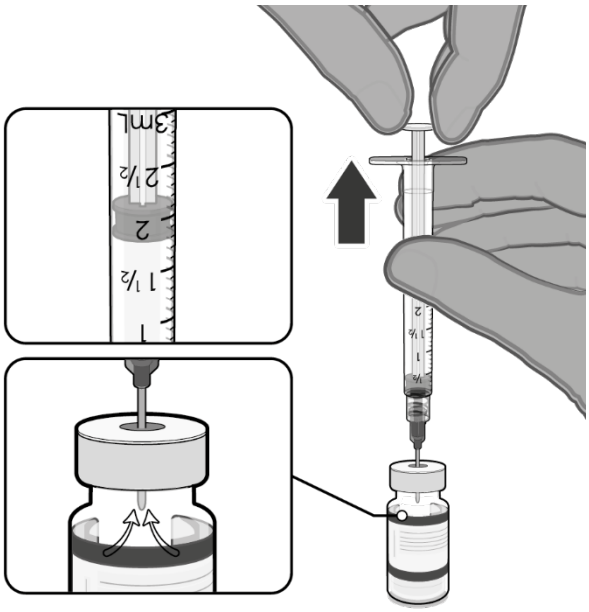
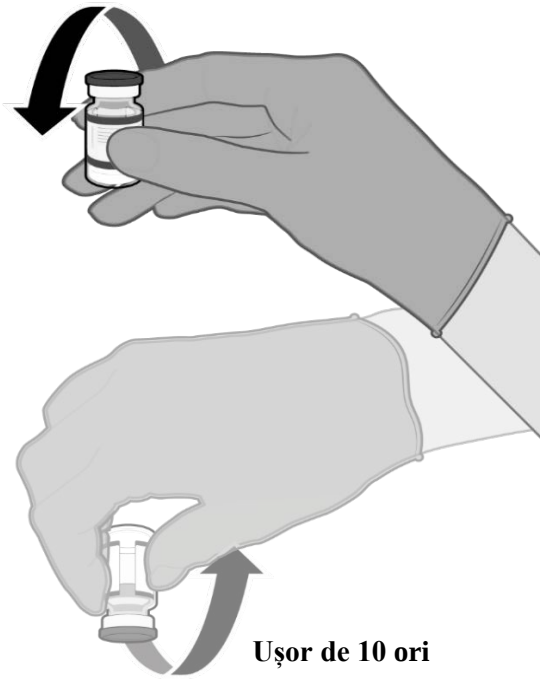
Trasabilitate

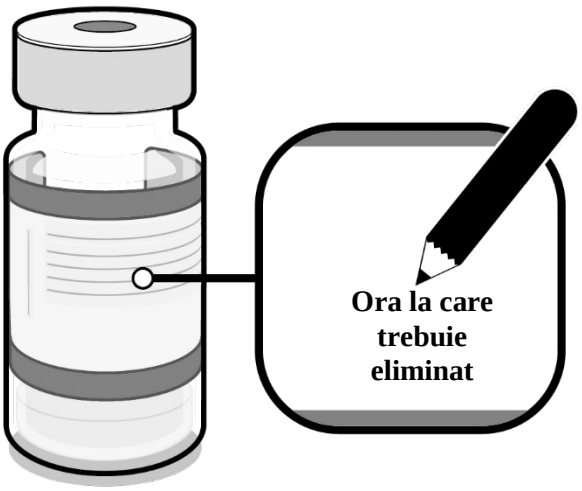
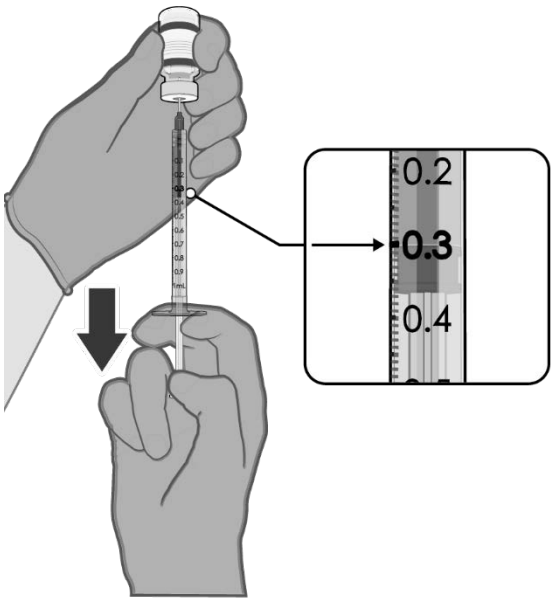
Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

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

VERIFICAREA FLACONULUI DE COMIRNATY 30 MICROGRAME/DOZĂ CONCENTRAT PENTRU DISPERSIE INJECTABILĂ (12 ANI ȘI PESTE)	
	• Se verifică dacă flaconul are un capac fără filet din plastic de culoare mov. • Dacă flaconul are un capac fără filet din plastic de culoare gri, consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru Comirnaty 30 micrograme/doză dispersie injectabilă. • Dacă flaconul are un capac fără filet din plastic de culoare portocalie, consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru Comirnaty 10 micrograme/doză concentrat pentru dispersie injectabilă.

DECONGELARE ÎNAINTE DE DILUARE PENTRU COMIRNATY 30 MICROGRAME/DOZĂ CONCENTRAT PENTRU DISPERSIE INJECTABILĂ (12 ANI ȘI PESTE)	
	• 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; a nu se depăși data de expirare tipărită (EXP). În cadrul intervalului de valabilitate de 1 lună la temperaturi cuprinse între 2°C și 8°C, se pot aloca până la 12 ore pentru transport. • Flaconul decongelat trebuie lăsat să ajungă la temperatura camerei. Înainte de utilizare, flaconul nedeschis poate fi păstrat timp de până la 2 ore la temperaturi de până la 30°C. Flacoanele decongelate pot fi manipulate în condițiile de iluminare din încăpere. • Flaconul 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.
DILUAREA COMIRNATY 30 MICROGRAME/DOZĂ CONCENTRAT PENTRU DISPERSIE INJECTABILĂ (12 ANI ȘI PESTE)	
 **1,8 ml clorură de sodiu soluție injectabilă 9 mg/ml (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 seringa 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.** **A se utiliza 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 0,3 ml DE COMIRNATY 30 MICROGRAME/DOZĂ CONCENTRAT PENTRU DISPERSIE INJECTABILĂ (12 ANI ȘI PESTE)	
 **0,3 ml vaccin diluat**	• 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.

Prospect: Informații pentru utilizator

Comirnaty 30 micrograme/doză dispersie injectabilă
Adulți și adolescenți începând cu vârsta de 12 ani
Vaccin de tip ARNm COVID-19 (cu nucleozide modificate)
tozinameran

▼Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a vi se administra acest vaccin deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.
- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Comirnaty și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Comirnaty
3. Cum se administrează Comirnaty
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Comirnaty
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Comirnaty și pentru ce se utilizează

Comirnaty este un vaccin utilizat pentru prevenirea bolii COVID-19, afecțiunea cauzată de virusul SARS-CoV-2.

Comirnaty 30 micrograme/doză dispersie injectabilă se administrează la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste.

Vaccinul determină sistemul imunitar (sistemul natural de apărare al organismului) să producă anticorpi și celule sanguine, care acționează împotriva virusului, oferind astfel protecție împotriva bolii COVID-19.

Întrucât Comirnaty nu conține virusul pentru a produce imunitatea, nu vă poate transmite boala COVID-19.

2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Comirnaty

Comirnaty nu trebuie administrat
- dacă sunteți alergic la substanța activă sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6)

Atenționări și precauții
Înainte să vi se administreze vaccinul, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă:
- ați avut vreodată o reacție alergică severă sau probleme la respirație după orice alt vaccin

injectabil sau după ce vi s-a administrat Comirnaty în trecut.

- vă simțiți neliniștit în legătură cu procesul de vaccinare sau vi s-a întâmplat vreodată să leșinați după o injecție efectuată cu acul.
- aveți o boală severă sau o infecție cu febră mare. Cu toate acestea, vi se poate administra vaccinul dacă aveți febră scăzută sau o infecție ușoară la nivelul căilor respiratorii superioare, de exemplu o răceală.
- aveți o problemă legată de sângerare, vă apar vânătăi cu ușurință sau utilizați un medicament care previne cheagurile de sânge.
- aveți un sistem imunitar slăbit din cauza unei boli, cum este infecția cu HIV, sau din cauza unui medicament care vă afectează sistemul imunitar, cum este un corticosteroid.

După vaccinarea cu Comirnaty există un risc crescut de miocardită (inflamare a mușchiului inimii) și pericardită (inflamare a învelișului inimii) (vezi pct. 4). Aceste afecțiuni se pot dezvolta în doar câteva zile după vaccinare și, în principal, au apărut în decurs de 14 zile, fiind observate mai frecvent după a doua administrare a vaccinului și mai frecvent la persoane de sex masculin mai tinere. După vaccinare, trebuie să fiți atent la semnele de miocardită și pericardită, cum ar fi dificultăți la respirație, palpitații și dureri la nivelul pieptului, și să solicitați imediat asistență medicală în cazul în care acestea apar.

La fel ca în cazul oricărui vaccin, este posibil ca Comirnaty să nu protejeze complet toate persoanele cărora li se administrează și nu se cunoaște cât timp veți fi protejat.

Este posibil să vi se administreze a treia doză de Comirnaty. Eficacitatea Comirnaty, chiar și după a treia doză, poate fi mai scăzută la persoanele imunocompromise. În astfel de cazuri, trebuie să luați în continuare măsurile fizice de precauție pentru a contribui la prevenirea COVID-19. În plus, persoanele cu care intrați în contact apropiat trebuie vaccinate, după caz. Discutați cu medicul dumneavoastră despre recomandările individuale adecvate.

Copii
Comirnaty 30 micrograme/doză dispersie injectabilă nu este recomandat la copii cu vârsta sub 12 ani.

Pentru copii cu vârsta cuprinsă între 5 și 11 ani este disponibilă o formulă pediatrică. Pentru detalii vă rugăm să consultați Prospectul pentru Comirnaty 10 micrograme/doză concentrat pentru dispersie injectabilă.

Comirnaty împreună cu alte medicamente
Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente sau dacă vi s-a administrat recent orice alt vaccin.

Sarcina și alăptarea
Dacă sunteți gravidă sau credeți că ați putea fi gravidă, spuneți medicului, asistentei medicale sau farmacistului înainte de a vi se administra acest vaccin.

Comirnaty poate fi utilizat în timpul sarcinii. O cantitate mare de informații provenite de la femei gravide vaccinate cu Comirnaty în al doilea și al treilea trimestru de sarcină nu au evidențiat efecte negative asupra sarcinii sau nou-născutului. Deși informațiile privind efectele asupra sarcinii sau nou-născutului după vaccinarea în primul trimestru sunt limitate, nu s-a observat nicio modificare a riscului de avort.

Comirnaty poate fi administrat în timpul alăptării.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Unele dintre reacțiile la vaccinare, menționate la pct. 4 (Reacții adverse posibile) pot să vă afecteze temporar capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Așteptați până când trec aceste manifestări, înainte de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

3. Cum se administrează Comirnaty

Comirnaty se administrează sub forma unei injecții de 0,3 ml, într-un mușchi din partea superioară a brațului.

Vi se vor administra 2 injecții.

Se recomandă să se administreze a doua doză din același vaccin la 3 săptămâni după prima doză, pentru finalizarea schemei de vaccinare.

Dacă sunteți imunocompromis, este posibil să vi se administreze a treia doză de Comirnaty, la interval de cel puțin 28 zile după a doua doză.

O doză rapel de Comirnaty trebuie administrată începând chiar de la 3 luni după schema primară de vaccinare cu Comirnaty la persoanele cu vârsta de 12 ani și peste.

Comirnaty poate fi administrat, de asemenea, ca doză de rapel la persoane cu vârsta de 18 ani și peste cărora li s-a administrat o schemă de vaccinare primară cu un alt vaccin ARNm sau cu vaccin cu vector adenoviral. Vă rugăm să verificați cu furnizorul dumneavoastră din domeniul sănătății cu privire la eligibilitatea pentru doza de rapel și momentul administrării acesteia.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la Comirnaty, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate vaccinurile, Comirnaty poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse foarte frecvente: pot afecta mai mult de 1 persoană din 10
- la locul de administrare a injecției: durere, umflare
- oboseală
- durere de cap
- dureri musculare
- frisoane
- dureri articulare
- diaree
- febră

Unele dintre aceste reacții adverse au fost ceva mai frecvente la adolescenții cu vârsta cuprinsă între 12 și 15 ani decât la adulți.

Reacții adverse frecvente: pot afecta până la 1 persoană din 10
- înroșire la locul de administrare a injecției
- greață
- vărsături

Reacții adverse mai puțin frecvente: pot afecta până la 1 persoană din 100
- mărire a ganglionilor limfatici (se observă mai frecvent după doza rapel)
- stare de rău
- durere la nivelul brațului
- insomnie
- mâncărimi la locul de administrare a injecției
- reacții alergice, de exemplu erupție trecătoare pe piele sau mâncărimi
- senzație de slăbiciune sau lipsă de energie/somnolență
- scădere a poftei de mâncare

- transpirație excesivă
- transpirații nocturne

Reacții adverse rare: pot afecta până la 1 persoană din 1 000
- „cădere” temporară a feței, pe o singură parte
- reacții alergice, de exemplu urticarie sau umflare a feței

Reacții adverse foarte rare: pot afecta până la 1 persoană din 10 000
- inflamație a mușchiului inimii (miocardită) sau inflamație a învelișului inimii (pericardită), care poate duce la dificultăți la respirație, palpitații sau dureri la nivelul pieptului

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
- reacție alergică severă
- umflare extinsă la nivelul membrului vaccinat
- umflare la nivelul feței (umflarea la nivelul feței poate apărea la pacienți cărora li s-au administrat anterior injecții la nivelul feței de tip umplere dermică)
- o reacție pe piele care cauzează puncte sau pete roșii pe piele, acestea putând arăta ca o țintă sau un „ochi de taur”, cu un centru roșu închis înconjurat de inele roșii mai palide (eritem polimorf)
- senzație neobișnuită pe piele, precum furnicături sau înțepături (parestezie)
- reducerea senzației sau sensibilității, în special pe piele (hipoestezie)

Raportarea reacțiilor adverse
Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V și includeți seria/lotul, dacă sunt disponibile. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Comirnaty

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Următoarele informații referitoare la păstrare, expirare și utilizare și manipulare sunt destinate profesioniștilor din domeniul sănătății.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe etichetă după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

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.

Vaccinul va fi primit congelat la temperaturi cuprinse între -90°C și -60°C. La primire, vaccinul congelat poate fi păstrat la temperaturi cuprinse între -90°C și -60°C sau la temperaturi cuprinse între 2°C și 8°C.

În cazul în care sunt păstrate congelate la temperaturi cuprinse între -90°C și -60°C, ambalajele cu 10 flacoane de vaccin pot fi decongelate la temperaturi cuprinse între 2°C și 8°C timp de 6 ore sau flacoanele individuale pot fi decongelate la temperatura camerei (până la 30°C) timp de 30 minute.

După ce a fost scos din congelator, flaconul nedeschis poate fi păstrat și transportat la frigider la temperaturi cuprinse între 2°C și 8°C timp de până la 10 săptămâni; a nu se depăși data de expirare tipărită (EXP). Cutia trebuie marcată cu noua dată de eliminare în cazul păstrării la temperaturi cuprinse între 2°C și 8°C. După decongelare, vaccinul nu poate fi recongelat.

Înainte de utilizare, flacoanele nedeschise pot fi păstrate timp de până la 12 ore la temperaturi cuprinse între 8°C și 30°C.

Flacoanele decongelate pot fi manipulate în condițiile de iluminare din încăpere.

După prima perforare, vaccinul trebuie păstrat la temperaturi cuprinse între 2°C și 30°C și trebuie utilizat în decurs de 12 ore, aceasta incluzând un timp de transport de până la 6 ore. Orice cantitate neutilizată de vaccin trebuie aruncată.

Nu utilizați acest vaccin dacă observați particule sau modificări de culoare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Comirnaty

- Substanța activă este vaccin de tip ARNm COVID-19 numit tozinameran. Flaconul conține 6 doze a câte 0,3 ml, fiecare conținând 30 micrograme tozinameran.
- Celelalte componente sunt:
  - ((4-hidroxibutil)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
  - trometamol
  - clorhidrat de trometamol
  - sucroză
  - apă pentru preparate injectabile

Cum arată Comirnaty și conținutul ambalajului
Vaccinul este o dispersie de culoare albă până la aproape albă (pH: 6,9-7,9) furnizată într-un flacon multidoză, care conține 6 doze într-un flacon transparent de 2 ml (sticlă de tip I), cu dop din cauciuc și capac detașabil, fără filet, din plastic, de culoare gri, cu sigiliu din aluminiu.

Mărimi de ambalaj: 10 flacoane sau 195 flacoane

Este posibil ca nu poate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

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

Fabricanții
BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 - 19
55116 Mainz
Germania

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12

2870 Puurs
Belgia

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

Acest prospect a fost revizuit în

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

Scanați codul cu un dispozitiv mobil pentru a obține prospectul în diferite limbi.

URL: www.comirnatyglobal.com

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

Acest prospect este disponibil în toate limbile UE/SEE pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Comirnaty se administrează intramuscular, sub forma unei scheme primare de vaccinare cu 2 doze (a câte 0,3 ml), la interval de 3 săptămâni una de cealaltă.

Persoanelor imunocompromise sever li se poate administra a treia doză la interval de cel puțin 28 zile după a doua doză.

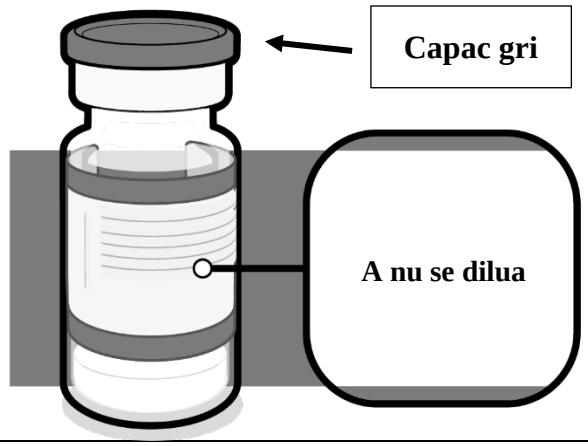
O doză rapel de Comirnaty trebuie administrată începând chiar de la 3 luni după schema primară de vaccinare cu Comirnaty la persoanele cu vârsta de 12 ani și peste.

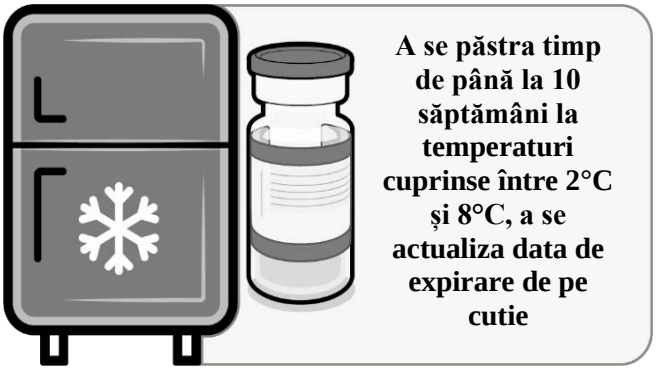
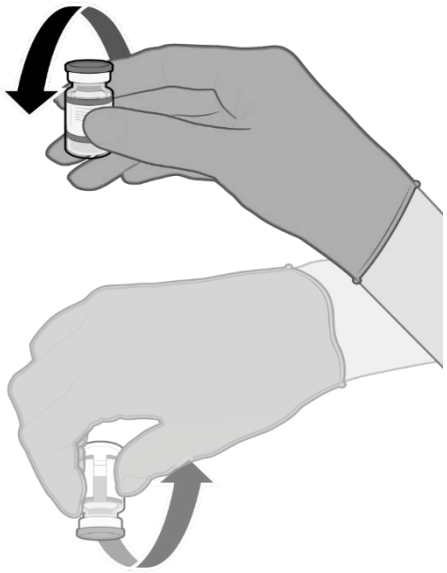
Comirnaty poate fi administrat, de asemenea, ca doză de rapel la persoane cu vârsta de 18 ani și peste cărora li s-a administrat o schemă de vaccinare primară cu un alt vaccin ARNm sau cu vaccin cu vector adenoviral.

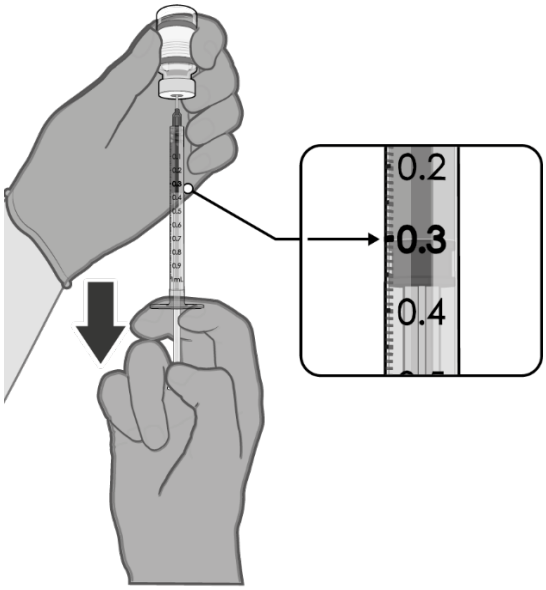
Trasabilitate

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

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

VERIFICAREA FLACONULUI DE COMIRNATY 30 MICROGRAME/DOZĂ DISPERSIE INJECTABILĂ (12 ANI ȘI PESTE)	
	• Se verifică dacă flaconul are un capac fără filet din plastic de culoare gri. • Dacă flaconul are un capac fără filet din plastic de culoare mov, consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru Comirnaty 30 micrograme/doză concentrat pentru dispersie injectabilă. • Dacă flaconul are un capac fără filet din plastic de culoare portocalie, consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru Comirnaty 10 micrograme/doză concentrat pentru dispersie injectabilă.

MANIPULARE ÎNAINTE DE UTILIZARE PENTRU COMIRNATY 30 MICROGRAME/DOZĂ DISPERSIE INJECTABILĂ (12 ANI ȘI PESTE)	
	• Dacă flaconul multidoză se păstrează congelat, trebuie decongelat înainte de utilizare. Flacoanele congelate trebuie transferate într-un mediu cu temperaturi cuprinse între 2°C și 8°C pentru a se decongela; decongelarea unui ambalaj cu 10 flacoane poate dura 6 ore. Se va asigura faptul că flacoanele sunt complet decongelate înainte de utilizare. • Atunci când flacoanele sunt aduse la temperaturi cuprinse între 2°C și 8°C spre păstrare, data de expirare de pe cutie trebuie actualizată. • Flacoanele nedeschise pot fi păstrate timp de până la 10 săptămâni la temperaturi cuprinse între 2°C și 8°C; a nu se depăși data de expirare tipărită (EXP). • Alternativ, flacoanele congelate individuale pot fi decongelate timp de 30 minute, la temperaturi de până la 30°C. • Înainte de utilizare, flaconul nedeschis poate fi păstrat timp de până la 12 ore la temperaturi de până la 30°C. Flacoanele decongelate pot fi manipulate în condițiile de iluminare din încăpere.
	• Se amestecă ușor prin răsturnarea flacoanelor de 10 ori înainte de utilizare. A nu se agita. • Înainte de amestecare, dispersia decongelată poate conține particule amorfe, opace, de culoare albă până la aproape albă. • După amestecare, vaccinul trebuie să se prezinte sub forma unei dispersii de culoare albă până la aproape albă, fără particule vizibile. Vaccinul nu va fi utilizat dacă sunt prezente particule sau modificări de culoare.

PREPARAREA DOZELOR INDIVIDUALE DE 0,3 ml DE COMIRNATY 30 MICROGRAME/DOZĂ DISPERSIE INJECTABILĂ (12 ANI ŞI PESTE)	
 **0,3 ml vaccin**	• 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. • Data/ora adecvate trebuie înscrise pe flacon. Orice cantitate neutilizată de vaccin trebuie eliminată în decurs de 12 ore de la prima perforare.

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

Prospect: Informații pentru utilizator

Comirnaty 10 micrograme/doză concentrat pentru dispersie injectabilă
Copii cu vârsta cuprinsă între 5 și 11 ani
Vaccin de tip ARNm COVID-19 (cu nucleozide modificate)
tozinameran

▼Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le poate avea copilul dumneavoastră. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a vi se administra acest vaccin deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.
- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- În cazul în care copilul dumneavoastră manifestă orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Comirnaty și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să i se administreze Comirnaty copilului dumneavoastră
3. Cum se administrează Comirnaty
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Comirnaty
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Comirnaty și pentru ce se utilizează

Comirnaty este un vaccin utilizat pentru prevenirea bolii COVID-19, afecțiunea cauzată de virusul SARS-CoV-2.

Comirnaty 10 micrograme/doză concentrat pentru dispersie injectabilă se administrează la copii cu vârsta cuprinsă între 5 și 11 ani.

Vaccinul determină sistemul imunitar (sistemul natural de apărare al organismului) să producă anticorpi și celule sanguine, care acționează împotriva virusului, oferind astfel protecție împotriva bolii COVID-19.

Întrucât Comirnaty nu conține virusul pentru a produce imunitatea, nu îi poate transmite copilului dumneavoastră boala COVID-19.

2. Ce trebuie să știți înainte să i se administreze Comirnaty copilului dumneavoastră

Comirnaty nu trebuie administrat
- în cazul în care copilul dumneavoastră este alergic la substanța activă sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6)

Atenționări și precauții
Înainte să i se administreze vaccinul copilului dumneavoastră, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale în cazul în care copilul dumneavoastră:
- a avut vreodată o reacție alergică severă sau probleme la respirație după orice alt vaccin

injectabil sau după ce i s-a administrat Comirnaty în trecut.
- se simte neliniștit în legătură cu procesul de vaccinare sau i s-a întâmplat vreodată să leșine după o injecție efectuată cu acul.
- are o boală severă sau o infecție cu febră mare. Cu toate acestea, copilului dumneavoastră i se poate administra vaccinul dacă are febră scăzută sau o infecție ușoară la nivelul căilor respiratorii superioare, de exemplu o răceală.
- are o problemă legată de sângerare, îi apar vânătăi cu ușurință sau utilizează un medicament care previne cheagurile de sânge.
- are un sistem imunitar slăbit din cauza unei boli, cum este infecția cu HIV, sau din cauza unui medicament care îi afectează sistemul imunitar, cum este un corticosteroid.

După vaccinarea cu Comirnaty există un risc crescut de miocardită (inflamare a mușchiului inimii) și pericardită (inflamare a învelișului inimii) (vezi pct. 4). Aceste afecțiuni se pot dezvolta în doar câteva zile după vaccinare și, în principal, au apărut în decurs de 14 zile, fiind observate mai frecvent după a doua administrare a vaccinului și mai frecvent la persoane de sex masculin mai tinere. După vaccinare, trebuie să fiți atent la semnele de miocardită și pericardită, cum ar fi dificultăți la respirație, palpitații și dureri la nivelul pieptului, și să solicitați imediat asistență medicală în cazul în care acestea apar.

La fel ca în cazul oricărui vaccin, este posibil ca Comirnaty să nu protejeze complet toate persoanele cărora li se administrează și nu se cunoaște cât timp veți fi protejat.

Este posibil să i se administreze copilului dumneavoastră a treia doză de Comirnaty. Eficacitatea Comirnaty, chiar și după a treia doză, poate fi mai scăzută la persoanele imunocompromise. În astfel de cazuri, trebuie să luați în continuare măsurile fizice de precauție pentru a contribui la prevenirea COVID-19. În plus, persoanele cu care intrați în contact apropiat trebuie vaccinate, după caz. Discutați cu medicul dumneavoastră despre recomandările individuale adecvate.

Copii
Comirnaty nu este recomandat la copii cu vârsta sub 5 ani.

Comirnaty împreună cu alte medicamente
Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului în cazul în care copilul dumneavoastră utilizează, a utilizat recent sau s-ar putea să utilizeze orice alte medicamente sau dacă i s-a administrat recent orice alt vaccin.

Sarcina și alăptarea
Dacă fata dumneavoastră este gravidă, spuneți medicului, asistentei medicale sau farmacistului înainte de a i se administra acest vaccin.

Comirnaty poate fi utilizat în timpul sarcinii. O cantitate mare de informații provenite de la femei gravide vaccinate cu Comirnaty în al doilea și al treilea trimestru de sarcină nu au evidențiat efecte negative asupra sarcinii sau nou-născutului. Deși informațiile privind efectele asupra sarcinii sau nou-născutului după vaccinarea în primul trimestru sunt limitate, nu s-a observat nicio modificare a riscului de avort.

Comirnaty poate fi administrat în timpul alăptării.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Unele dintre reacțiile la vaccinare, menționate la pct. 4 (Reacții adverse posibile) pot să vă afecteze temporar capacitatea de a folosi utilaje sau de a întreprinde activități, cum este mersul pe bicicletă. Așteptați până când trec aceste manifestări, înainte de a relua activitățile care vă solicită întreaga atenție.

3. Cum se administrează Comirnaty

Comirnaty se administrează după diluare, sub forma unei injecții de 0,2 ml, într-un mușchi din partea superioară a brațului.

Copilului dumneavoastră i se vor administra 2 injecții.

Se recomandă să se administreze a doua doză din același vaccin la 3 săptămâni după prima doză, pentru finalizarea schemei de vaccinare.

În cazul în care copilul dumneavoastră este imunocompromis, este posibil să i se administreze a treia doză de Comirnaty, la interval de cel puțin 28 zile după a doua doză.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la Comirnaty, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate vaccinurile, Comirnaty poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse foarte frecvente: pot afecta mai mult de 1 persoană din 10
- la locul de administrare a injecției: durere, umflare, înroșire
- oboseală
- durere de cap
- dureri musculare
- frisoane
- dureri articulare
- diaree
- febră

Reacții adverse frecvente: pot afecta până la 1 persoană din 10
- greață
- vărsături

Reacții adverse mai puțin frecvente: pot afecta până la 1 persoană din 100
- mărire a ganglionilor limfatici (se observă mai frecvent după doza rapel)
- stare de rău
- durere la nivelul brațului
- insomnie
- mâncărimi la locul de administrare a injecției
- reacții alergice, de exemplu erupție trecătoare pe piele sau mâncărimi
- senzație de slăbiciune sau lipsă de energie/somnolență
- scădere a poftei de mâncare
- transpirație excesivă
- transpirații nocturne

Reacții adverse rare: pot afecta până la 1 persoană din 1 000
- „cădere” temporară a feței, pe o singură parte
- reacții alergice, de exemplu urticarie sau umflare a feței

Reacții adverse foarte rare: pot afecta până la 1 persoană din 10 000
- inflamație a mușchiului inimii (miocardită) sau inflamație a învelișului inimii (pericardită), care poate duce la dificultăți la respirație, palpitații sau dureri la nivelul pieptului

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
- reacție alergică severă
- umflare extinsă la nivelul membrului vaccinat
- umflare la nivelul feței (umflarea la nivelul feței poate apărea la pacienți cărora li s-au administrat anterior injecții la nivelul feței de tip umplere dermică)
- o reacție pe piele care cauzează puncte sau pete roșii pe piele, acestea putând arăta ca o țintă sau un „ochi de taur”, cu un centru roșu închis înconjurat de inele roșii mai palide (eritem polimorf)
- senzație neobișnuită pe piele, precum furnicături sau înțepături (parestezie)
- reducerea senzației sau sensibilității, în special pe piele (hipoestezie)

Raportarea reacțiilor adverse
În cazul în care copilul dumneavoastră manifestă orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V și includeți seria/lotul, dacă sunt disponibile. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Comirnaty

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Următoarele informații referitoare la păstrare, expirare și utilizare și manipulare sunt destinate profesioniștilor din domeniul sănătății.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe etichetă după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

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.

Vaccinul va fi primit congelat la temperaturi cuprinse între -90°C și -60°C. La primire, vaccinul congelat poate fi păstrat la temperaturi cuprinse între 90°C și 60°C sau la temperaturi cuprinse între 2°C și 8°C.

În cazul în care sunt păstrate congelate la temperaturi cuprinse între -90°C și -60°C, ambalajele cu 10 flacoane de vaccin pot fi decongelate la temperaturi cuprinse între 2°C și 8°C timp de 4 ore sau flacoanele individuale pot fi decongelate la temperatura camerei (până la 30°C) timp de 30 minute.

După ce a fost scos din congelator, flaconul nedeschis poate fi păstrat și transportat la frigider la temperaturi cuprinse între 2°C și 8°C timp de până la 10 săptămâni; a nu se depăși data de expirare tipărită (EXP). Cutia trebuie marcată cu noua dată de eliminare la temperaturi cuprinse între 2°C și 8°C. După decongelare, vaccinul nu poate fi recongelat.

Înainte de utilizare, flacoanele nedeschise pot fi păstrate timp de până la 12 ore la temperaturi cuprinse între 8°C și 30°C.

Flacoanele decongelate pot fi manipulate în condițiile de iluminare din încăpere.

După diluare, vaccinul trebuie păstrat la temperaturi cuprinse între 2°C și 30°C și trebuie utilizat în decurs de 12 ore, aceasta incluzând un timp de transport de până la 6 ore. Orice cantitate neutilizată de vaccin trebuie aruncată.

Nu utilizați acest vaccin dacă observați particule în diluție sau modificări de culoare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Comirnaty

- Substanța activă este vaccin de tip ARNm COVID-19 numit tozinameran. După diluare, flaconul conține 10 doze a câte 0,2 ml, fiecare conținând 10 micrograme tozinameran.
- Celelalte componente sunt:
  - ((4-hidroxibutil)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
  - trometamol
  - clorhidrat de trometamol
  - sucroză
  - apă pentru preparate injectabile

Cum arată Comirnaty și conținutul ambalajului
Vaccinul este o dispersie de culoare albă până la aproape albă (pH: 6,9-7,9) furnizată într-un flacon multidoză, care conține 10 doze într-un flacon transparent de 2 ml (sticlă de tip I), cu dop din cauciuc și capac detașabil, fără filet, din plastic, de culoare portocalie, cu sigiliu din aluminiu.

Mărimi de ambalaj: 10 flacoane sau 195 flacoane

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

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

Fabricanții
BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 - 19
55116 Mainz
Germania

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
2870 Puurs
Belgia

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

Acest prospect a fost revizuit în

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

Scanați codul cu un dispozitiv mobil pentru a obține prospectul în diferite limbi.

URL: www.comirnatyglobal.com

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

Acest prospect este disponibil în toate limbile UE/SEE pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Comirnaty se administrează intramuscular după diluare, sub forma unei scheme de vaccinare cu 2 doze (a câte 0,2 ml), la interval de 3 săptămâni una de cealaltă.

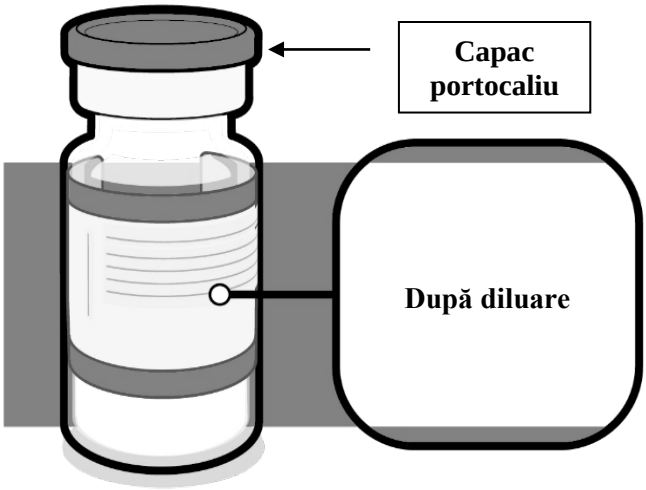
Persoanelor imunocompromise sever li se poate administra a treia doză la interval de cel puțin 28 zile după a doua doză.

Trasabilitate

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

Instrucțiuni de manipulare
Comirnaty 10 micrograme/doză trebuie preparat de către un profesionist din domeniul sănătății, utilizând o tehnică aseptică, pentru a asigura sterilitatea dispersiei preparate.

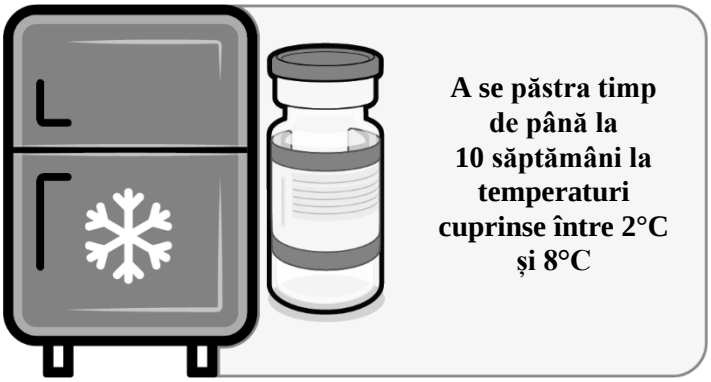
VERIFICAREA FLACONULUI DE COMIRNATY 10 MICROGRAME/DOZĂ CONCENTRAT PENTRU DISPERSIE INJECTABILĂ (COPII CU VÂRSTA CUPRINSĂ ÎNTRE 5 ȘI 11 ANI)



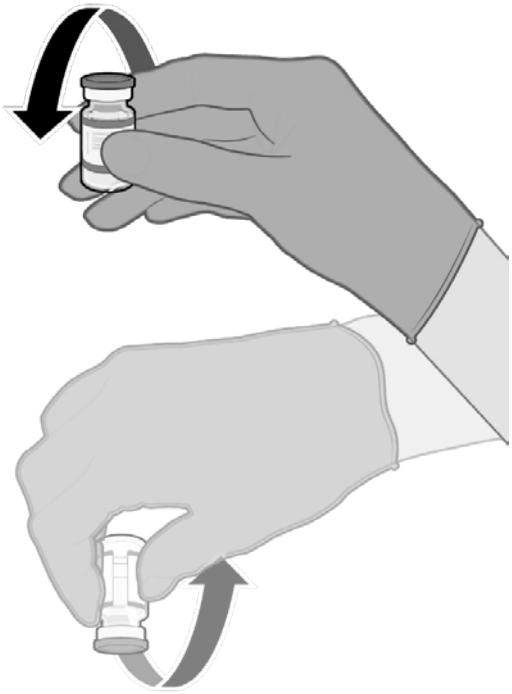
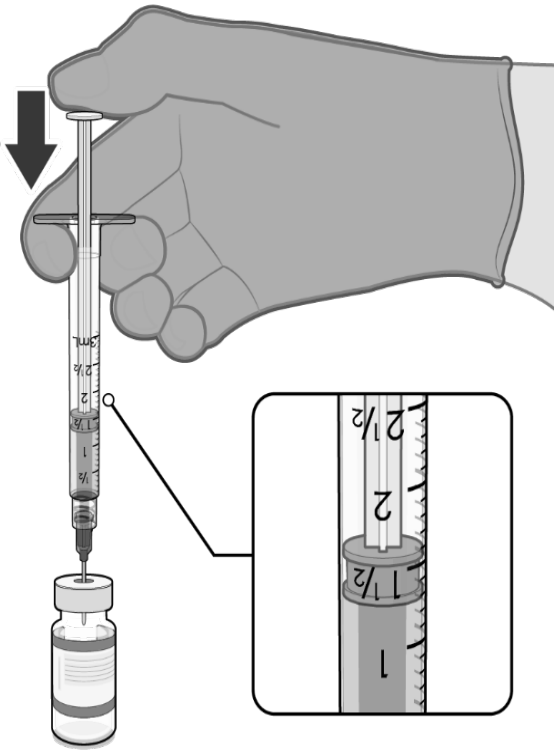
10 µg

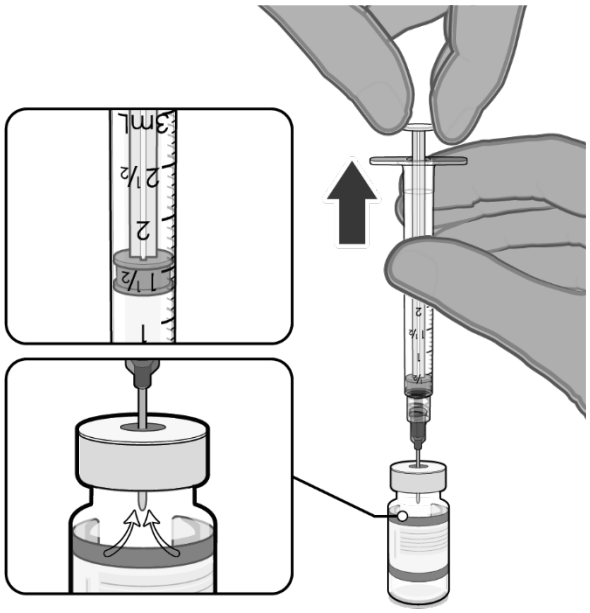
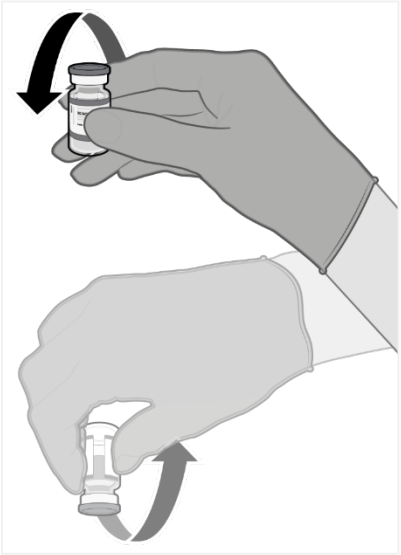
- Se verifică dacă flaconul are un capac fără filet din plastic de culoare portocalie.
- Dacă flaconul are un capac fără filet din plastic de culoare mov, consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru Comirnaty 30 micrograme/doză concentrat pentru dispersie injectabilă.
- Dacă flaconul are un capac fără filet din plastic de culoare gri, consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru Comirnaty 30 micrograme/doză dispersie injectabilă.

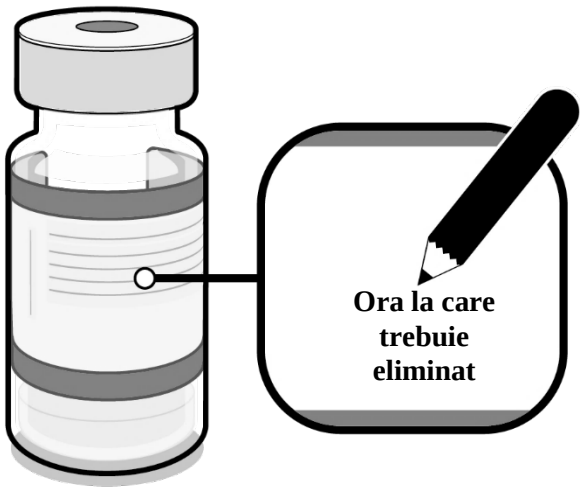
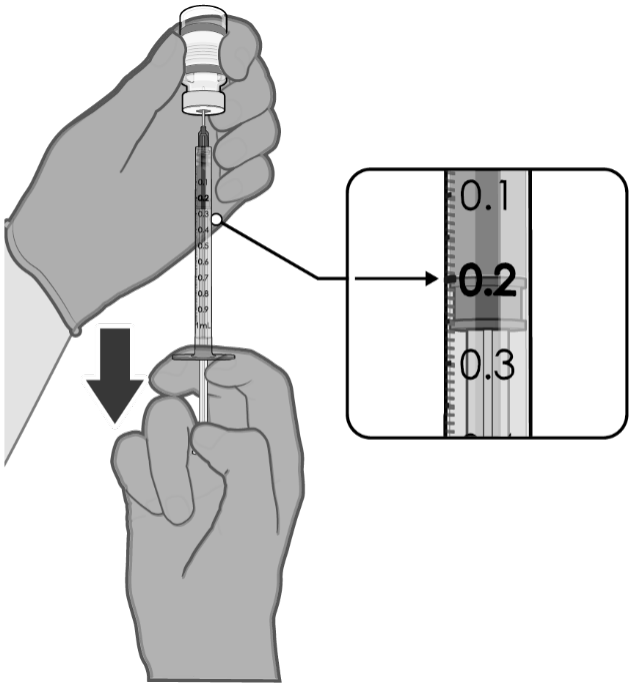
MANIPULARE ÎNAINTE DE UTILIZARE PENTRU COMIRNATY 10 MICROGRAME/DOZĂ CONCENTRAT PENTRU DISPERSIE INJECTABILĂ (COPII CU VÂRSTA CUPRINSĂ ÎNTRE 5 ȘI 11 ANI)



- Dacă flaconul multidoză se păstrează congelat, trebuie decongelat înainte de utilizare. Flacoanele congelate trebuie transferate într-un mediu cu temperaturi cuprinse între 2°C și 8°C pentru a se decongela; decongelarea unui ambalaj cu 10 flacoane poate dura 4 ore. Se va asigura faptul că flacoanele sunt complet decongelate înainte de utilizare.
- Atunci când flacoanele sunt aduse la temperaturi cuprinse între 2°C și 8°C spre păstrare, data de expirare de pe cutie trebuie actualizată.
- Flacoanele nedeschise pot fi păstrate timp de până la 10 săptămâni la temperaturi cuprinse între 2°C și 8°C; a nu se depăși data de expirare tipărită (EXP).
- Alternativ, flacoanele congelate individuale pot fi decongelate timp de 30 minute la temperaturi de până la 30°C. Înainte de utilizare, flaconul nedeschis poate fi păstrat timp de până la 12 ore la temperaturi de până la 30°C. Flacoanele decongelate pot fi manipulate în condițiile de iluminare din încăpere.

AMESTECARE ÎNAINTE DE DILUAREA COMIRNATY 10 MICROGRAME/DOZĂ CONCENTRAT PENTRU DISPERSIE INJECTABILĂ (COPII CU VÂRSTA CUPRINSĂ ÎNTRE 5 ȘI 11 ANI)	
 **Ușor de 10 ori**	• Flaconul trebuie lăsat să se decongeleze, pentru a ajunge 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.
DILUAREA COMIRNATY 10 MICROGRAME/DOZĂ CONCENTRAT PENTRU DISPERSIE INJECTABILĂ (COPII CU VÂRSTA CUPRINSĂ ÎNTRE 5 ȘI 11 ANI)	
 **1,3 ml clorură de sodiu soluție injectabilă 9 mg/ml (0,9%)**	• Vaccinul decongelat trebuie diluat în flaconul său original cu 1,3 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 1,3 ml pentru a elimina aerul din flacon.**	• Presiunea din flacon trebuie egalizată înainte de scoaterea acului din dopul flaconului, prin extragerea a 1,3 ml aer în seringa 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 albă până la aproape albă, fără particule vizibile. Vaccinul diluat nu va fi utilizat dacă sunt prezente particule sau modificări de culoare.

 **Înregistrați data și ora adecvate.** **A se utiliza în decurs de 12 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 12 ore. • 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 0,2 ml DE COMIRNATY 10 MICROGRAME/DOZĂ CONCENTRAT PENTRU DISPERSIE INJECTABILĂ (COPII CU VÂRSTA CUPRINSĂ ÎNTRE 5 ȘI 11 ANI)	
 **0,2 ml vaccin diluat**	• După diluare, flaconul conține 2,6 ml, cantitate din care pot fi extrase 10 doze a câte 0,2 ml. • Utilizând o tehnică aseptică, curățați dopul flaconului cu un tampon antiseptic de unică folosință. • Extrageți 0,2 ml de Comirnaty pentru copii cu vârsta cuprinsă între 5 și 11 ani. Pentru a extrage 10 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 0,2 ml de vaccin. • În cazul în care cantitatea de vaccin rămasă în flacon nu poate furniza o doză integrală de 0,2 ml, flaconul și orice volum în exces trebuie eliminate. • Orice cantitate neutilizată de vaccin trebuie eliminată în decurs de 12 ore de la diluare.

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